

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

## TRICYCLIC COMPOUND

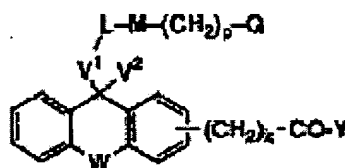
**Patent number:** JP9040662  
**Publication date:** 1997-02-10  
**Inventor:** KUMAZAWA TOSHIAKI; KANAI FUMIHIKO; FUKUI HIROMI; OSHIMA ETSUO; HIGO MASAMI; NOSAKA CHIHIRO; KASE HIROSHI; IKEMURA TOSHIHIDE; OOMORI TAKEMORI  
**Applicant:** KYOWA HAKKO KOGYO CO LTD  
**Classification:**  
**- international:** C07D313/12; A61K31/445; A61K31/445; A61K31/445; A61K31/445; A61K31/47; A61K31/495; A61K31/535; A61K31/535; A61K31/535; A61K31/54; A61K31/55; C07D337/12; C07D405/12; C07D405/12; C07D405/14; C07D405/14; C07D405/14; C07D453/02  
**- european:**  
**Application number:** JP19960129848 19960524  
**Priority number(s):**

## Abstract of JP9040662

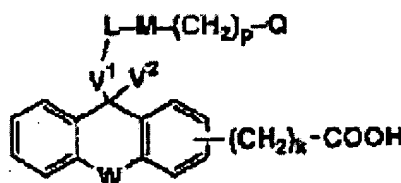
**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain a tricyclic compound having antagonisms to substance P and bradykinin, and useful for curing and prevention of allergy, asthma, inflammation, pain relief, autoimmune disease, shock, etc.

**SOLUTION:** This compound is expressed by formula I W is CH<sub>2</sub> O, CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>, etc.; (k) is 0-2; Y is OR<1> [R<1> is (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> R<2>, etc. (R<2> is a (substituted) aryl, etc.; (m) is 0-6), etc.]; one of V<1> and V<2> is H and another is S(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> ((n) is 2-4), etc.; L is NR<3>, etc. (R<3> is H or a lower alkyl); M is CO, CH(OH), etc.; (p) is 0-6; Q is a (substituted) aryl, etc.} and its salt, e.g. N-(2-morpholinoethyl)-11-[2-(4-benzylpiperidine)ethyl]thio-6,11-dihydrodibenzo[b,e]joxepin-2-carboxamide.

The compound is obtained by, e.g. converting a compound of formula II into a reactive derivative of carboxylic acid such as an acid halide or a mixed acid anhydride, etc., and condensing the derivative with a compound of the formula Y-H in the presence (or absence) of a base.



I



II



International Patent Class (Main): C07D-313/12  
International Patent Class (Additional): A61K-031/445; A61K-031/47;  
A61K-031/495; A61K-031/535; A61K-031/54; A61K-031/55; C07D-337/12;  
C07D-405/12; C07D-405/14; C07D-453/02; C07D-211-10; C07D-313-12;  
C07D-213-16; C07D-209-10; C07D-207-08; C07D-207-323

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B06-H; B14-C01; B14-C03; B14-G02A; B14-G02D;  
B14-J07; B14-L06

Chemical Fragment Codes (M2):

\*01\* D011 D019 D021 D022 D220 D601 F011 F012 F014 F019 F431 F433 F553  
F653 F740 G010 G019 G100 H1 H103 H181 H182 H2 H201 H202 H211 H5 H592  
H9 J0 J011 J231 J331 J371 J581 L560 M1 M123 M132 M210 M211 M273 M280  
M282 M311 M312 M321 M322 M332 M342 M373 M383 M391 M392 M412 M511  
M512 M521 M522 M531 M532 M540 M630 M640 M650 M710 M903 M904 P411  
P420 P431 P433 P442 P617 9716-19305-N 03697  
\*02\* D011 D019 D021 D022 D220 D601 F011 F012 F014 F019 F431 F433 F553  
F653 F740 G010 G019 G100 H1 H103 H181 H182 H2 H201 H202 H211 H7 H720  
J0 J011 J231 J331 J371 J581 L560 M1 M123 M132 M210 M211 M273 M280  
M282 M311 M312 M321 M322 M332 M342 M343 M373 M383 M391 M392 M412  
M511 M512 M521 M522 M531 M532 M540 M630 M640 M650 M710 M903 M904  
P411 P420 P431 P433 P442 P617 9716-19304-N 03697  
\*03\* D011 D019 D021 D022 D220 D601 F011 F012 F014 F019 F431 F553 F599  
F653 F740 G010 G011 G019 G100 H1 H103 H141 H181 H182 H183 H2 H202  
H203 H211 H5 H541 H592 H9 J0 J011 J231 J331 J371 J581 L560 M210 M211  
M272 M273 M280 M281 M282 M311 M312 M321 M322 M332 M342 M373 M383  
M391 M392 M412 M511 M512 M521 M522 M531 M532 M540 M630 M640 M650  
M710 M903 M904 P411 P420 P431 P433 P442 P617 9716-19303-N 03697  
\*04\* D011 D022 D220 F011 F014 F019 F553 F653 G010 G011 G013 G019 G100 H1  
H141 H182 H183 H2 H203 H541 H602 H641 J0 J011 J3 J331 M121 M129 M132  
M139 M150 M210 M211 M272 M280 M281 M311 M312 M321 M322 M332 M342  
M343 M373 M383 M391 M392 M412 M511 M522 M531 M532 M540 M630 M640  
M650 M710 M903 M904 P411 P420 P431 P433 P442 P617 9716-19302-N 03697  
\*05\* D011 D022 D220 F011 F014 F019 F433 F653 G010 G012 G013 G100 H1 H182  
H2 H202 H401 H481 H601 H641 H685 J0 J011 J012 J3 J331 J371 J581 M1  
M123 M131 M132 M210 M211 M262 M280 M281 M311 M312 M321 M322 M332  
M342 M343 M344 M353 M373 M383 M391 M392 M412 M511 M522 M531 M540  
M630 M640 M650 M710 M903 M904 P411 P420 P431 P433 P442 P617  
9716-19301-N 03697

Ring Index Numbers: 03697

Generic Compound Numbers: 9716-19305-N; 9716-19304-N; 9716-19303-N;  
9716-19302-N; 9716-19301-N

?logoff

18jan01 10:04:20 User147493 Session D1885.3  
Sub account: 1855.1050-001 RHU/CAS

A06

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-40662

(43) 公開日 平成9年(1997)2月10日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 313/12			C 0 7 D 313/12	
A 6 1 K 31/445	ABC		A 6 1 K 31/445	ABC
	ABF			ABF
	ACV			ACV
	ADA			ADA
審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 28 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号 特願平8-129848

(22) 出願日 平成8年(1996)5月24日

(31) 優先権主張番号 特願平7-124872

(32) 優先日 平7(1995)5月24日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000001029

協和醗酵工業株式会社

東京都千代田区大手町1丁目6番1号

(72) 発明者 熊沢 利昭

静岡県駿東郡長泉町下土狩1194-83

(72) 発明者 金井 文彦

静岡県駿東郡長泉町下土狩1188

(72) 発明者 堀井 ひろみ

静岡県駿東郡長泉町下土狩1198-1

(72) 発明者 大島 悦男

静岡県駿東郡長泉町本宿234-16

(72) 発明者 比叡 正美

静岡県駿東郡長泉町納米里355-2-103

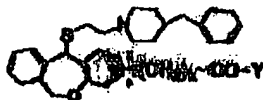
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 三環式化合物

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 サブスタンスP拮抗作用および/またはブラジキニン拮抗作用を有し、アレルギー、喘息、炎症、鎮痛、自己免疫疾患、ショック等の精神疾患の治療および/または予防に有用な三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を提供する。

【解決手段】 式(I)で表わされる化合物群を代表例とする三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩。



(I)



(1)



(2)

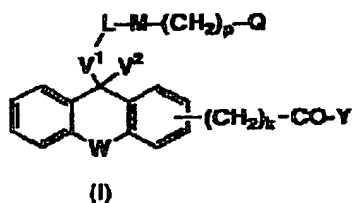
〔式中、- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - CO - Yは、式(1)、式(2)等の基であり、当該基の置換位置は2又は3である〕

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(I)

【化1】



【式中、WはCH<sub>2</sub> O、CH<sub>2</sub> S、CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> または CH=CHを表し、kは0~2の整数を表し、YはOR<sup>1</sup> (式中、R<sup>1</sup> は(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>。R<sup>2</sup> (式中、R<sup>2</sup>は置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基またはNR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> (式中、R<sup>3</sup> およびR<sup>4</sup> は同一または異なって水素または低級アルキルを表す)を表し、mは0~6の整数を表す)を表す) またはNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> (式中、R<sup>5</sup>は水素または低級アルキルを表し、R<sup>6</sup>は前記と同義のR<sup>1</sup>を表すか、またはR<sup>5</sup>とR<sup>6</sup>は一緒になって窒素原子をはさんで形成される置換もしくは非置換の複素環基を表す)を表し、V<sup>1</sup> およびV<sup>2</sup> は一方が水素で他方がS(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> (式中、nは2~4の整数を表す)またはCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub> (式中、qは0~4の整数を表す)を表すか、または一緒になって-CH(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub> (式中、q'は0~4の整数を表す)を表し、LはNR<sup>7</sup> (式中、R<sup>7</sup>は水素または低級アルキルを表す)、または

【化2】



【式中、AはN、CH、C(OR<sup>8</sup>) (式中、R<sup>8</sup>は水素または低級アルカノイルを表す)またはC(NH R<sup>9</sup>) (式中、R<sup>9</sup>は水素または低級アルカノイルを表す)を表し、rは1~3の整数を表す)を表し、MはCO、CH(OH)、CH-J (式中、Jは置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表す)または単結合を表し、pは0~6の整数を表し、Qは置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表す)または三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩に関する。

【請求項2】 WがOH、Oである請求項1記載の化合物。

【請求項3】 YがNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> (式中、R<sup>5</sup> およびR<sup>6</sup>は前記と同義である)である請求項1記載の化合物。

【請求項4】 V<sup>1</sup> およびV<sup>2</sup> の一方が水素で他方がS(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> (式中、nは前記と同義である)である請求項1~3いずれかに記載の化合物。

【請求項5】 V<sup>1</sup> およびV<sup>2</sup> の一方が水素で他方がCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub> (式中、qは前記と同義である)である請求項1~3いずれかに記載の化合物。

2

【請求項6】 pが1~6の整数である請求項1~3いずれかに記載の化合物。

【請求項7】 pが1~6の整数である請求項4記載の化合物。

【請求項8】 pが1~6の整数である請求項5記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、サブスタンスP拮抗作用および/またはブラジキニン拮抗作用を有し、アレルギー、喘息、炎症、鎮痛、自己免疫疾患、ショック等の諸疾患の治療および/または予防に有用な三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩に関する。

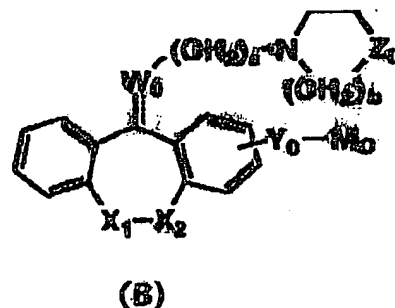
【0002】

【従来の技術】サブスタンスPはアミノ酸11個からなるタキキニンファミリーに属する神経ペプチドであり、侵害性刺激(痛みあるいは炎症性情報)の神経伝達物質であることが知られている。また、肥満細胞においてヒスタミンをはじめとする種々の化学伝達物質の遊離惹起作用、血管透過性亢進作用、血管拡張作用、免疫細胞(単球、リンパ球、多核白血球)の活性化作用、知覚神経刺激による炎症拡大作用等が知られている。一方、ブラジキニンはアミノ酸9個からなるペプチドであり、外科手術や炎症、アレルギー反応、リウマチ関節炎、気管支喘息等においてその産生が促進されることが知られている。従って、サブスタンスPおよび/またはブラジキニンに対する拮抗剤は新しいタイプの抗アレルギー薬、抗喘息薬、抗炎症薬、あるいは鎮痛薬として有用であることが期待される。

30 【0003】一方、式(B)

【0004】

【化3】



40

【0005】【式中、点線を付与した部分は単結合もしくは二重結合を表し、X<sub>1</sub>-X<sub>2</sub>はCH<sub>2</sub> O、CH<sub>2</sub> S、CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> またはCH=CHを表し、W<sub>0</sub>はSまたは=CHを表し、aは1~4の整数を表し、Y<sub>0</sub>は単結合、CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>、またはCR<sup>13</sup>=CR<sup>14</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub> (式中、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>およびR<sup>14</sup>は同一または異なって、水素または低級アルキルを表し、sおよびtは0~4の整数を表す)を表し、M<sub>0</sub>はCO<sub>2</sub>R<sup>15</sup> (式中、R<sup>15</sup>は水素または低級アルキルを表す)、

50

3

CONR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> (式中、R<sup>16</sup>およびR<sup>17</sup>は同一または異なって、水素または低級アルキルを表す) またはテトラゾリルを表し、Z<sub>0</sub> はN-E<sub>0</sub>-Q<sub>0</sub> (式中、E<sub>0</sub> は単結合、CO、CO<sub>2</sub> またはSO<sub>2</sub> を表し、Q<sub>0</sub> は置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアラルケニル、または芳香族複素環基を表す) またはC(L<sub>0</sub>)-E<sub>0</sub>'-Q<sub>0</sub> (式中、L<sub>0</sub>は水素、ヒドロキシルまたは低級アルキルを表し、E<sub>0</sub>'は単結合、COまたはCH(OR<sup>18</sup>) (式中、R<sup>18</sup>は水素または低級アルキルを表す) を表し、Q<sub>0</sub> は前記と同義である) を表し、bは1~3の整数を表す] で表される三環式化合物がトロンボキサンA<sub>2</sub> に拮抗し、抗アレルギー作用あるいは抗ヒスタミン作用を有することが開示されている (特開平1-308274)。

## 【0006】

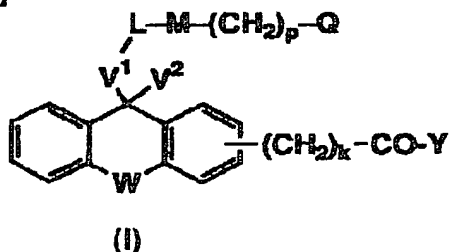
【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、サブスタンスP拮抗作用および/またはブラジキニン拮抗作用を有し、アレルギー、喘息、炎症、鎮痛、自己免疫疾患、ショック等の諸疾患の治療および/または予防に有用な三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を提供することにある。

## 【0007】

【課題を解決するための手段】本発明は式 (I)

## 【0008】

## 【化4】



【0009】【式中、WはCH<sub>2</sub>O、CH<sub>2</sub>S、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> またはCH=CHを表し、kは0~2の整数を表し、YはOR<sup>1</sup> (式中、R<sup>1</sup> は(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>、R<sup>2</sup> (式中、R<sup>2</sup>は置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基またはNR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> (式中、R<sup>3</sup> およびR<sup>4</sup> は同一または異なって水素または低級アルキルを表す) を表し、mは0~6の整数を表す) またはNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> (式中、R<sup>5</sup>は水素または低級アルキルを表し、R<sup>6</sup>は前記と同義のR<sup>1</sup>を表すか、またはR<sup>5</sup>とR<sup>6</sup>は一緒になって窒素原子をはさんで形成される置換もしくは非置換の複素環基を表す) を表し、V<sup>1</sup> およびV<sup>2</sup> は一方が水素で他方がS(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> (式中、nは2~4の整数を表す) またはCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub> (式中、qは0~4の整数を表す) を表すか、または一緒になって-CH(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub> (式中、q'は0~4の整数を表す) を表し、LはNR<sup>7</sup> (式中、R<sup>7</sup>は水素または低級アルキルを表す)、または

## 【0010】

4

## 【化5】



【0011】(式中、AはN、CH、C(OR<sup>8</sup>) (式中、R<sup>8</sup>は水素または低級アルカノイルを表す) またはC(NHR<sup>9</sup>) (式中、R<sup>9</sup>は水素または低級アルカノイルを表す) を表し、rは1~3の整数を表す) を表し、MはCO、CH(OH)、CH-J (式中、Jは置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表す) または単結合を表し、pは0~6の整数を表し、Qは置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表す] で表される三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩に関する。

## 【0012】

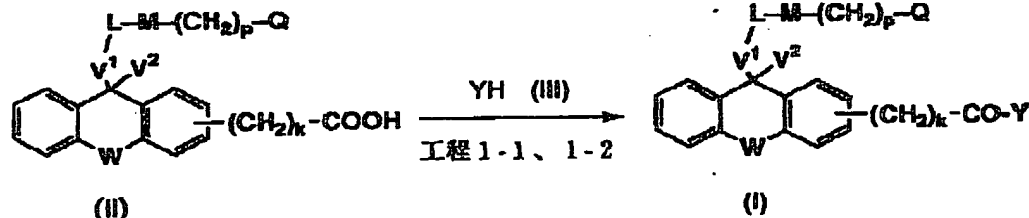
【発明の実施の形態】以下、式 (I) で表される化合物を化合物 (I) と称し、他の式で表される化合物についても同様に称す。式 (I) の各基およびその置換基の定義において、アリールは、炭素数6~10の、例えばフェニル、ナフチル等を表す。アラルキルは、炭素数7~13の、例えばベンジル、フェネチル、メチルベンジル、ナフチルメチル、ベンズヒドリル等を表す。複素環基または窒素原子をはさんで形成される複素環基は、同一または異なって、例えばピロリジニル、ピペリジノ、ピペリジル、ホモピペリジル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、モルホリノ、モルホリニル、チオモルホリノ、チオモルホリニル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ビリジル、ビリミジニル、インドリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノリル、キナゾリニル、キヌクリジニル等を表す。

【0013】低級アルキルは、直鎖または分岐していてもよい炭素数1~6の、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等を表す。低級アルカノイルは、直鎖または分岐していてもよい炭素数1~6の、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ヒバロイル、ヘキサノイル等を表す。

【0014】アリール、アラルキル、複素環基または窒素原子をはさんで形成される複素環基の置換基としては、同一または異なって置換数1~3の、例えばハロゲン、低級アルキル、アラルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシまたはトリフルオロメチル等を表す。該置換基において、低級アルキルおよび低級アルコキシの低級アルキル部分は、前記の低級アルキルと同義であり、アラルキルは前記のアラルキルと同義であり、ハロゲンはフッ素、塩素、臭素またはヨウ素の各原子を表す。

5

【0015】化合物(I)の薬理学的に許容される塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩、あるいはアンモニウム塩、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等があげられる。



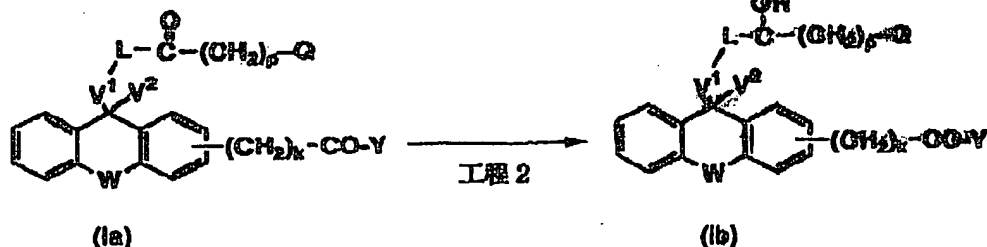
【0019】(式中、W、Y、V<sup>1</sup>、V<sup>2</sup>、L、M、Q、kおよびpは前記と同義である)

化合物（Ⅰ）は、後述する化合物（ⅠⅠ）と市販または公知の化合物（ⅠⅠⅠ）を縮合させることにより得られる。縮合方法としては、例えば、化合物（ⅠⅠ）を酸ハロゲン化物あるいは混合酸無水物等のカルボン酸の反応性誘導体に変換した後、塩基の存在下または非存在下に化合物（ⅠⅠⅠ）と縮合する方法（工程１－１）、あるいは縮合剤を用いて化合物（ⅠⅠ）と化合物（ⅠⅠⅠ）を縮合する方法（工程１－２）等があげられる。

### 工程 1-1

化合物(I I)の酸ハロゲン化物は、塩基の存在下または非存在下に化合物(I I)と塩化オキザリル、塩化チオニル、三臭化リン等のハロゲン化試薬を反応させることにより得られる。反応溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム等が用いられる。塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン等が用いられる。化合物(I I)に対し、ハロゲン化試薬は1~5当量、塩基は0~5当量用いられる。反応は、0℃~用いた溶媒の沸点で、1~24時間行われる。

【0020】次いで、得られた酸ハロゲン化物と化合物(I I I)を塩基の存在下または非存在下に反応させることにより、化合物(I)を得ることができる。反応溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム等が用いられ※



【0023】(式中、 $W$ 、 $Y$ 、 $V^1$ 、 $V^2$ 、 $L$ 、 $Q$ 、 $k$   
および $p$ は前記と同義である)

## 工程2

化合物 (I) においてMがC Oである化合物 (I a)

\*【0016】次に、化合物（I）の製造法について説明する。

【0017】製造法1

化合物（I）は、次の反応工程に従い製造することができる。

【0018】

【化6】

※る。塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン等が用いられる。酸ハロゲン化物に対し、化合物(III)は1~5当量、塩基は0~5当量用いられる。反応は、0℃~用いた溶媒の沸点で、1~24時間行われる。

## 工程1-2

20 化合物(II)と化合物(III)を縮合剤存在下に反応させることにより、化合物(I)を得ることができる。縮合剤としては、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩、ヨー化 2-クロロ-1-メチルピリジニウム、N, N-ビス(2-オキソ-3-オキサゾリニル)ホスフィン酸クロリド等が用いられる。反応溶媒としては、テトラヒドロフラン、エチルエーテル、ジオキサン、塩化メチレン、クロロホルム等が用いられる。化合物(II)に対し、化合物(III)

30 I)は1~2当量、縮合剤は1~2当量用いられる。反応は、0℃~用いた溶媒の沸点で、1~24時間行われる。

【0021】製造法2

化合物 (I) において、MがCH(OH)である化合物 (Ib)は、次の反応工程によっても製造することができる。

【0022】

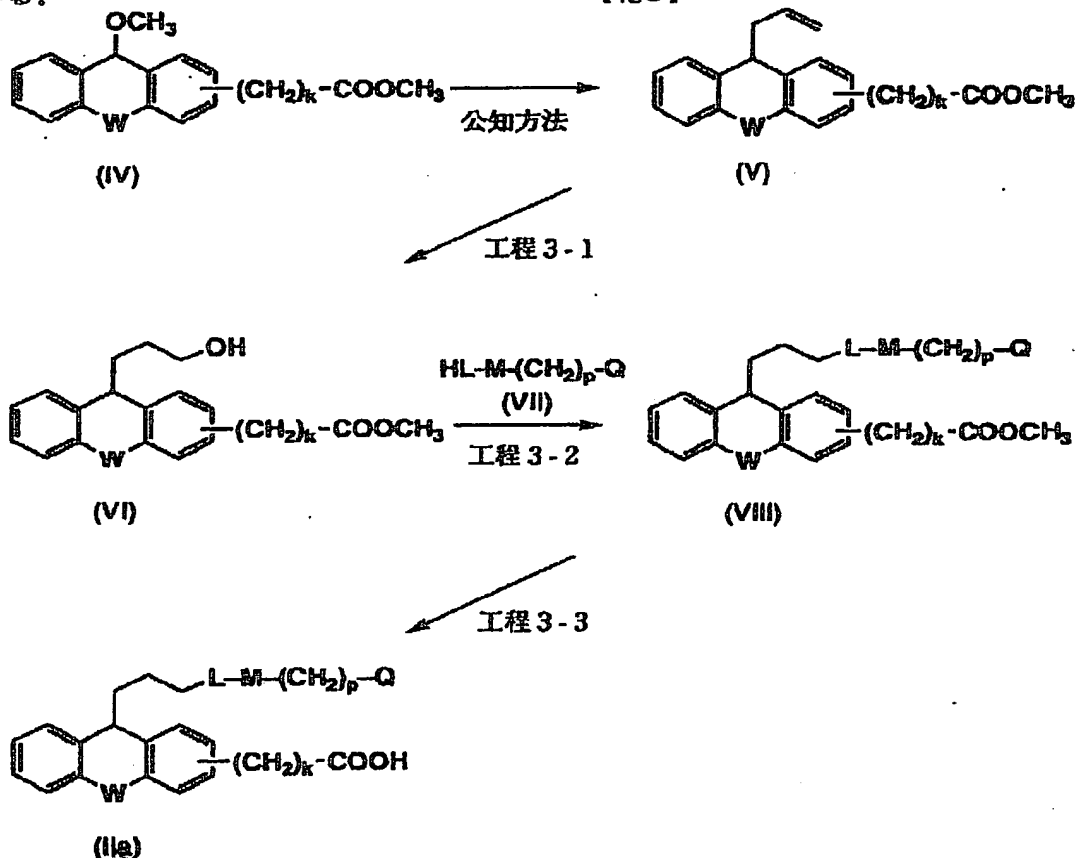
【化7】

☆を、メタノール、エタノール等の溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤と反応させることにより、化合物(I b)を得ることができる。化合物(I a)に対し、還元剤は1~20当量用いられる。反応は、0℃~室温

7

で、0.1～12時間行われる。

【0024】次に、原料物質として用いられる化合物(II)の製造法について説明する。化合物(II)において、 $V^1$  および  $V^2$  は一方が水素で他方が  $S(CH_2)_n$  (式中、 $n$  は前記と同義である) を表すか、一緒になって  $-CH(CH_2)_{q'}$  (式中、 $q'$  は前記と同義である) を表す化合物は、特開平1-308274に記載されているか、もしくは記載の方法に準じて製造することができる。



【0028】(式中、 $W$ 、 $L$ 、 $M$ 、 $Q$ 、 $k$  および  $p$  は前記と同義である)

#### 工程 3-1

化合物(VI)は、化合物(IV)から特開平5-202021に記載の方法で得られる化合物(V)をハイドロボレーション反応、次いで過酸化剤と反応させることにより得ることができる。例えば、化合物(V)をテトラヒドロフラン等の有機溶媒中、ボラン-テトラヒドロフラン溶液等のボラン試薬と反応させる。化合物(V)に対し、ボラン試薬は1～20当量用いられる。反応は、0℃～室温で、1～12時間行われる。次いで、生成物を塩基性条件下で過剰の30%過酸化水素水溶液等の過酸化剤と反応させる。反応は、0℃～室温で、1～6時間行われる。

#### 工程 3-2

化合物(VIII)は、化合物(VI)の水酸基をメタンスルホンオキシ、p-トルエンスルホンオキシ、※50

8

\*【0025】化合物(II)において、 $V^1$  および  $V^2$  は一方が水素で他方が  $CH_2(CH_2)_q$  (式中、 $q$  は前記と同義である) を表す化合物は、例えば以下に述べる方法(製造法3～6)により製造することができる。

#### 【0026】製造法3

化合物(II)において、 $q$  が2である化合物(IIa)は、次の反応工程に従い製造することができる。

#### 【0027】

#### 【化8】

※ハロゲン等の脱離基に変換した化合物(化合物(C)と称す)と、化合物(VII)を反応させることにより得ることができる。化合物(VI)の水酸基の脱離基への変換は、化合物(VI)をピリジン中、1～2当量のメタンスルホンクロリド、p-トルエンスルホンクロリド、または三臭化リン等のハロゲン化試薬と反応させることにより行われる。反応は、0℃～室温で、0.5～6時間行われる。

【0029】次に、得られた化合物(C)を、塩基の存在下または非存在下に化合物(VII)と反応させることにより、化合物(VIII)を得ることができる。溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、酢酸エチル、トルエン等が用いられ、塩基としてはピリジン、トリエチルアミン等が用いられる。化合物(B)に対し、塩基は0～2当量、化合物(VII)は1～2当量用いられる。反応は、0℃～用いた溶媒の沸点で、1～6時間行われる。

## 工程3-3

化合物(IIa)は、化合物(VIII)のアルカリ加水分解により得ることができる。溶媒としては、水を含んだメタノールまたはエタノール等が用いられ、アルカリとしては、1当量～過剰量の水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等が用いられる。反応は、\*

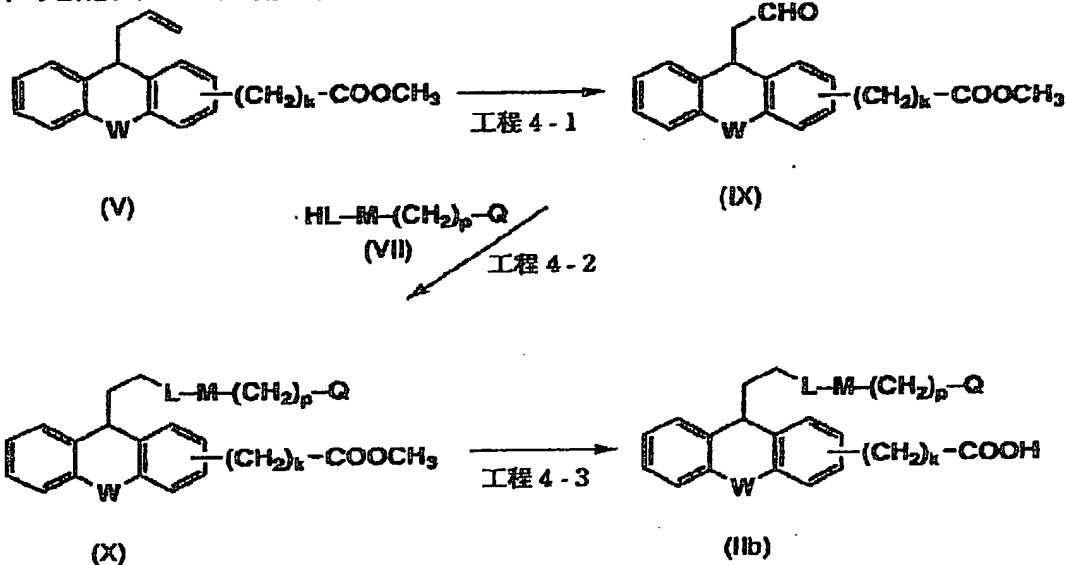
\* 室温～用いた溶媒の沸点で、1～6時間行われる。

## 【0030】製造法4

化合物(II)において、qが1である化合物(IIb)は、次の反応工程に従い製造することができる。

## 【0031】

## 【化9】



【0032】(式中、W、L、M、Q、kおよびpは前記と同義である)

## 工程4-1

化合物(IX)は、化合物(V)をエーテル、テトラヒドロフラン等と水の混合溶媒中、触媒量の四酸化オスミウムおよび1～10等量の過ヨウ素酸ナトリウムと反応させることにより得ることができる。反応は、0℃～用いた溶媒の沸点で、1～24時間行われる。

## 工程4-2

化合物(X)は、化合物(IX)をメタノール等の溶媒中(中性～弱酸性)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤存在下に、化合物(VII)と反応させること※

※により得ることができる。化合物(IX)に対し、化合物(VII)は1～10当量、還元剤は1～20当量用いられる。反応は、0℃～室温で、1～12時間行われる。

## 工程4-3

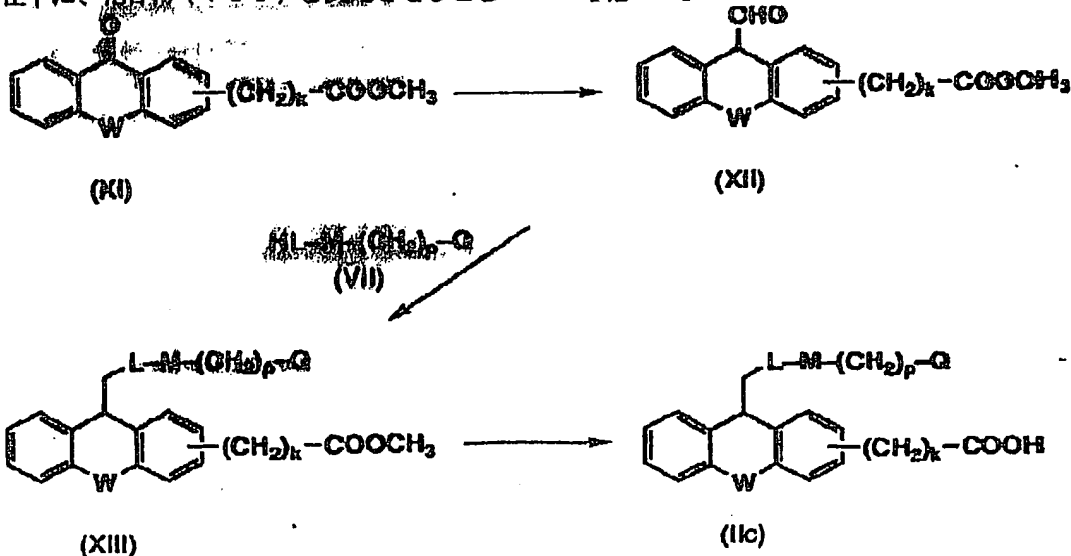
化合物(IIb)は、工程3-3と同様の方法により、化合物(X)から得ることができる。

## 30 【0033】製造法5

化合物(II)において、qが0である化合物(IIc)は、次の反応工程に従い製造することができる。

## 【0034】

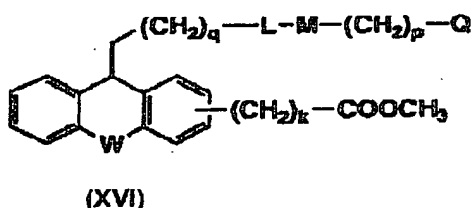
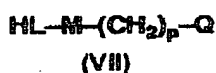
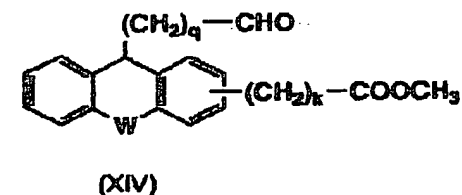
## 【化10】



11

【0035】(式中、W、L、M、Q、kおよびpは前記と同義である)

化合物(XII)は、特開平5-132477に開示されている方法により、化合物(XI)から得られる。化合物(XIIc)は、工程4-2および工程4-3と同様の方法により、化合物(XII)から得ることができる。



【0038】(式中、W、L、M、Q、k、pおよびqは前記と同義である)

化合物(XVI)は、前記の工程3-2と同様の方法により化合物(XV)から、または前記の工程4-2と同様の方法により化合物(XIV)から得ることができる。化合物(IIId)は、前記の工程3-3と同様の方法により、化合物(XVI)から得ることができる。

【0039】上記製造法における中間体および目的化合物は有機合成化学において常用される精製法、例えばろ過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等により、単離精製することができる。また、中間体においては特に精製することなく次の反応に供することも可能である。化合物(I)の塩を取得したい場合、化合物(I)が塩の形で得られる時にはそのまま精製

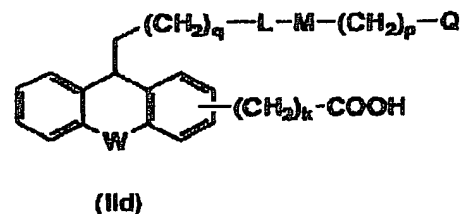
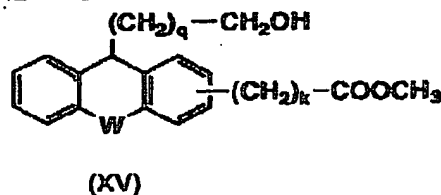
12

# \*【0036】製造法6

化合物(II)において、V<sup>1</sup> およびV<sup>2</sup> は一方が水素で他方がCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>(式中、qは前記と同義である)を表す化合物は、以下の方法により製造することができる。

【0037】

【化11】



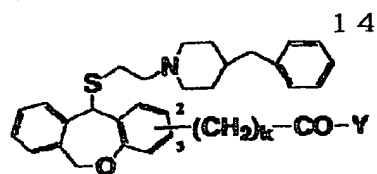
※製すればよく、また遊離の形で得られる時には、適当な溶媒に溶解もしくは懸濁させ、酸または塩基を加えて形成させればよい。

【0040】また、化合物(I)またはその薬理学的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明に包含される。上記製造法により得られる化合物(I)には、すべての可能な立体異性体およびこれらの混合物も包含される。各種製造法によって得られる化合物(I)の具体例を第1表に示す。表中、Me、Et、Acはそれぞれメチル、エチル、アセチルを表す。

【0041】

【表1】

第1表 (1)

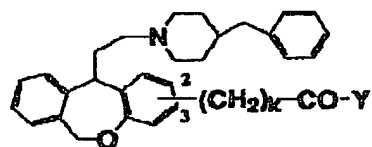


化合物	置換位置	$-(CH_2)_k-CO-Y$
1	2	$-CONH-CH_2-N$ 
2	2	$-CONH-CH_2-N$ 
3	2	$-COO-CH_2-N$ 
4	2	$-CONH-CH_2-N$ 
5	2	$-COO-CH_2-NMe_2$
6	2	$-CONH-CH_2-CH_2-$ 
7	2	$-CONH-CH_2-$ 
8	2	$-CONH-CH_2-$ 
9	2	$-CONH-CH_2-N$ 
10	2	$-CONH-CH_2-CH_2-$ 
11	2	$-CON-CH_2-$ 
12	2	$-CON-CH_2-NMe$
13	2	$-CON-CH_2-N$ 
14	2	$-CON-CH_2-$ 
15	2	$-CON-CH_2-$ 
16	2	$-CON-CH_2-S$ 
17	8	$-CON-CH_2-$ 

15

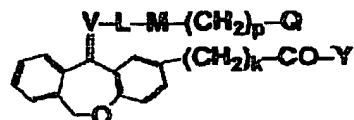
16

第1表 (2)



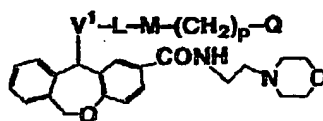
化合物	置換位置	$-(CH_2)_x-CO-Y$
18	2	$-CONH-CH_2-N$ (in a six-membered ring)
19	2	$-CONH-CH_2-N$ (in a six-membered ring)
20	2	$-CONH-CH_2-N$ (in a five-membered ring)
21	2	$-CONH-CH_2-N$ (in a six-membered ring with S)
22	2	$-CONH-CH_2-N$ (in a seven-membered ring)
23	2	$-CONH-CH_2-N$ (in a five-membered ring with Et)
24	2	$-CONH-CH_2-N$ (in a five-membered ring with Me)
25	2	$-CONH-CH_2-CH_2-N$ (in a six-membered ring)
26	2	$-CONH-CH_2-CH_2-N$ (in a six-membered ring)
27	2	$-CONHN$ (in a six-membered ring)
28	2	$-CON$ (in a six-membered ring) $-OH$
29	2	$-CON$ (in a six-membered ring) $-OH$
30	2	$-CONH$ (in a five-membered ring)
31	2	$-CONH$ (in a six-membered ring)
32	3	$-CONH$ (in a six-membered ring)

第1表(3)



化合物	$\text{---V-L-M-(CH}_2\text{)}_p\text{-Q}$	$\text{---(CH}_2\text{)}_k\text{-CO-Y}$
33		
34		
35		
36		
37		
38		
39		
40		
41		

第1表(4)



化合物	$-V^1-L-M-(CH_2)_p-Q$
42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	
53	

【0045】化合物(I)は、サブスタンスP拮抗作用および/またはブラジキニン拮抗作用を有し、アレルギー、喘息、炎症、鎮痛、自己免疫疾患、ショック等の諸疾患の予防および/または治療に、より詳細には喘息、咳、気管支炎、鼻炎、鼻漏、閉塞性肺疾患〔例えば肺気腫等〕、痰、肺炎、システミック・インフラマトリー・レスポンス・シンドローム(systemic inflammatory re\* 50

\* spon syndrome (SIRS)〕、敗血性ショック、過敏性ショック、エンドトキシンショック、成人呼吸促迫症候群、播種性血管内凝固症、関節炎、リウマチ、変形性関節症、腰痛、炎症誘発骨吸収、結膜炎、春季カタル、ぶどう膜炎、虹彩炎、虹彩毛様体炎、頭痛、片頭痛、歯痛、背痛、表在性疼痛、癌性疼痛、術後疼痛、腱部痛、外傷〔例えば創傷、火傷(熱傷)等〕、発疹(皮疹)、発

21

赤(紅斑)、湿疹または皮膚炎[例えば接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎等]、蕁麻疹、帯状疱疹痛、掻痒、乾癬、苔癬、炎症性腸疾患[例えば潰瘍性大腸炎、クローン病等]、下痢、肝炎、脾炎、胃炎、食道炎、食物性アレルギー、潰瘍、過敏性腸症候群、腎炎、アンギナ、歯周炎、浮腫、遺伝性の脈管神経性浮腫、脳浮腫、低血圧、血栓症、心筋梗塞、脳血管攣縮、うっ血、凝血、痛風、中枢神経障害、早産、動脈硬化、胃切除後ダンピング症候群、カルシノイド症候群、精子運動性の変動、糖尿病性神経障害、神経痛、移植時の拒絶等の治療および/または予防に有用である。更にサブスタンスPおよび/またはブラジキニンが、例えばアロスタグランジン、ロイコトリエン、ヒスタミン、トロンボキサン等のメディエーターの放出に関与することが知られていることから、化合物(I)はそれらのメディエーターが誘発する疾患の治療および/または予防に有用である。

【0046】次に、化合物(I)の薬理作用を試験例を用いてさらに詳しく説明する。

【0047】試験例1 サブスタンスP受容体結合実験 R. Quirionらの方法[J. Neurosci. 6巻、2187頁(1986)]に従った。

#### 組織の調製

雄性ラットの大脳を、組織調製用緩衝液-1(50mM Tris/HCl, pH7.4, 120mM NaCl, 5mM KCl)でホモジネートした後、遠心分離(49000g, 10分間)した。沈澱を組織調製用緩衝液-2(50mM Tris/HCl, pH7.4, 300mM KCl, 10mM EDTA・2Na)で\*

第2表

化合物	塩	阻害率, % (10 <sup>-5</sup> M)
1	0.5フマル酸塩・0.4水和物	85
2	0.5フマル酸塩・0.6水和物	95
8	2塩酸塩・1.1水和物	99
4	2塩酸塩・2水和物	87
5	2塩酸塩・0.4水和物	94
8	0.5フマル酸塩	118
9	0.5フマル酸塩・0.5水和物	80
1.2	2塩酸塩・1水和物	99
1.4	1塩酸塩・1.5水和物	90

【0050】試験例2 モルモットにおけるサブスタンスP誘発気道浮腫抑制試験

化合物のin vivoにおける気道浮腫に対する抑制作用を、M. Muraiら(M. Murai et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 262巻、403頁、1992年)の文献記載の方法を一部改変した方法により評価した。即ち、麻酔したHartley系雄性モルモットを用い、サブスタンスP(※50

22

\*ホモジネートし、30分氷冷後、同様の遠心操作を行った。沈澱に、50mMトリス塩酸緩衝液(pH7.4)を加え、同様の遠心操作を行い、この洗浄操作を更に2回繰り返した。最終的に得られた沈澱を、50mMトリス塩酸緩衝液(pH7.4)で懸濁し、組織溶液(約1.2mg蛋白質/ml)とした。

#### 受容体結合実験

12mM MnCl<sub>2</sub>、0.08% BSA、160μg/ml bacitracin、8μg/ml chymostatin、16μg/ml leupeptin、16μg/ml phosphoramidonを含む50mMトリス塩酸緩衝液(pH7.4)を調製し、反応用緩衝液とした。各反応用チューブに、この緩衝液とリガンドとして40PMの [<sup>125</sup>I]-Bolton Hunter labeled-サブスタンスP、上記の組織ホモジネート、および試験化合物を加えて25℃、20分間インキュベーションした。その後、0.3%のポリエチレンイミン処理したガラスフィルター上で吸引ろ過した。フィルターは、氷冷した50mMトリス塩酸緩衝液(pH7.4)で3回洗浄し、それをガンマカウンターで1分間放射活性を測定した。非特異的結合量は、1μMの非標識サブスタンスPの存在下で測定した。

【0048】特異的結合量は全結合量から非特異的結合量を差し引くことにより求めた。代表的な化合物の結果を第2表に示す。

【0049】

【表5】

※2.6μg/ml; Sigma社製)を含む色素エバンズブルー(10mg/ml; 東京化成工業社製)溶液を2ml/kg静脈内投与し、気道に漏出した色素を浮腫の指標とした。サブスタンスPを注入10分後、腹部大動脈を切断、開胸した。肺動脈から50mlの生理食塩液を注入、肺の中の血液を洗い流した後、気道系を摘出した。肺は肺実質を取り除き細気管支だけにし、気管、気管支と合わせて1N KOH1ml中に浸し、37

23

で、24時間で完全に溶解させた。0.6Nリン酸-アセトン混液(5:13v/v)9mlで中和および色素の抽出をした。遠心(3000rpm、10分間)により不溶物を沈澱させ、上清中の吸光度(波長620nm)を測定し、予め作製しておいた検量線より色素量を求めた。色素量は標本当たりの量( $\mu\text{g}/\text{mg}$ )とし、サプスタンスPを含まない色素だけを投与した群の漏出色素量を差引き表した。被検化合物は、サプスタンスP投与前10分にジメチルスルホキシドに溶解し、静脈内に投与した。この試験において、化合物14(投与量10  $\text{mg}/\text{kg}$ )は48%の抑制作用を示した。

#### 【0051】試験例3 プラジキニン受容体結合阻害実験

S. G. Farmerらの方法[J. Pharmacol. Exp. Ther., 248巻、677頁(1989)]に従った。

#### 組織の調製

ハートレー系雄性モルモットの回腸を摘出し、緩衝液(25mMトリメチルアミノエタンスルホン酸(TES)、1mM 1,10-フェナンスロリン、1 $\mu\text{M}$  ペアスタチンA、1 $\mu\text{M}$  \*20

第3表

化合物	塩	阻害率、% ( $10^{-4}\text{M}$ )
18	1塩酸塩	95
19	2塩酸塩・1.5水和物	98
20	2塩酸塩・1.5水和物	89
21	2シュウ酸塩・1水和物	98
22	2塩酸塩	97
23	1.5フマル酸塩・2.5水和物	93
24	1シュウ酸塩・2水和物	90
43	2シュウ酸塩・0.5水和物	93
53	2シュウ酸塩・1.5水和物	88

#### 【0054】試験例4 急性毒性試験

体重 $20 \pm 1\text{g}$ のddy系雄性マウスを用い、被検化合物を腹腔内に投与した。投与7日後の死亡状況を観察し、最小死亡量(MLD)を求めた。化合物14は、100 $\text{mg}/\text{kg}$ の投与量において死亡例を認めなかった。化合物(I)またはその薬理学的に許容される塩は、そのまま単独で投与することも可能であるが、通常各種の医薬製剤として使用するのが好ましい。

【0055】投与経路は、治療に際し最も効果的なものを使用するのが好ましく、経口または、直腸内、口腔内、皮下、筋肉内および静脈内等の非経口をあげることができる。投与形態としては、カプセル剤、錠剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、乳剤、座剤、注射剤等がある。

【0056】経口投与に適当な、例えば乳剤およびシロップ剤のような液体調製物は、水、ショ糖、ソルビット、果糖等の糖類、ポリエチレングリコール、プロピレ※50

24

\*ロイペプチン、100 $\mu\text{M}$  PMSF、0.014%バシトラシン(pH 6.8)中で破砕後50000  $\times g$ で10分間遠心し、沈澱を再懸濁した。遠心と洗浄を2回繰り返した後、最終の沈澱に緩衝液(25mM TES、1mM 1,10-フェナンスロリン、0.014%バシトラシン、pH6.8)を加えて懸濁し、結合実験に用いる組織ホモジネートとした。

#### 受容体結合実験

反応は最終濃度0.3nMの $[^3\text{H}]$ プラジキニン50 $\mu\text{L}$ 、試験化合物50 $\mu\text{L}$ に上記の組織ホモジネート400 $\mu\text{L}$ を加えて25℃、90分間反応を行った。反応終了後減圧下急速ろ過によって組織に結合した $[^3\text{H}]$ プラジキニンを非結合プラジキニンと分離した。液体シンチレーションカウンターでフィルター上の放射活性を測定した。全結合量算出には薬物溶液の代わりに緩衝液を、非特異的結合量算出には1 $\mu\text{M}$ の非標識プラジキニンをを用いた。

【0052】特異的結合量は全結合量から非特異的結合量を差し引くことにより求めた。代表的な化合物の結果を第3表に示す。

#### 【0053】

【表6】

※グリコール等のグリコール類、ゴマ油、オリーブ油、大豆油等の油類、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類等の防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミント等のフレーバー類等を使用して製造できる。また、カプセル剤、錠剤、散剤および顆粒剤等は、乳糖、ブドウ糖、ショ糖、マンニット等の賦形剤、澱粉、アルギン酸ソーダ等の崩壊剤、ステアリン酸、グネシウム、タルク等の滑沢剤、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン等の結合剤、脂肪酸エステル等の界面活性剤、グリセリン等の可塑剤等を用いて製造できる。

【0057】非経口投与に適当な製剤は、好ましくは受容者の血液と等張である活性化合物を含む滅菌水性製剤からなる。例えば、注射剤は塩溶液、ブドウ糖溶液または塩水とブドウ糖溶液の混合物からなる担体等を用いて注射用の溶液を調製する。局所製剤は、活性化合物を1種もしくはそれ以上の媒質、例えば鉱油、多価アルコー

25

ルまたは局所医薬製剤に使用される他の基剤中に溶解または懸濁して調製される。

【0058】腸内投与のための製剤は、通常の担体、例えばカカオ脂、水素化脂肪、または水素化脂肪カルボン酸等での座剤として提供される。また、これら非経口剤においても、経口剤で例示した希釈剤、香料、防腐剤（抗酸化剤を含む）、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤等から選択される1種もしくはそれ以上の補助成分を添加することもできる。

【0059】化合物(1)またはその薬理学的に許容される塩の有効用量および投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重症度により異なるが、通常投与量は1日当たり、1~1000mg/g/人であり、投与回数は1日1回または数回に分割して投与するのが好ましい。以下に、実施例、参考例および製剤例を示す。

【0060】

【実施例】

【0061】実施例1

N-(2-モルホリノエチル)-11-[2-(4-ベンジルピペリジノ)エチル]チオ-6, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-2-カルボキサミド (化合物1)

11-[2-(4-ベンジルピペリジノ)エチル]チオ-6, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-2-カルボン酸のナトリウム塩1.00g、ジクロロメタン150mlの混合物に、トリエチルアミン0.35ml、オキサリルクロリド0.44mlを加え、室温で5時間攪拌した。溶媒および過剰のオキサリルクロリドを留去した後、残渣をジクロロメタン100mlに溶解し、4-(2-アミノエチル)モルホリン0.83mlを加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、反応液に水を加えジクロロメタンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、クロロホルム/メタノール=5/2）で精製し、化合物1を1.10g得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ, ppm, CDCl<sub>3</sub>): 1.2-1.7 (m, 5H), 1.8-1.9 (m, 2H), 2.3-2.7 (m, 8H), 2.51 (d, 2H, J=6.6 Hz), 2.59 (t, 2H, J=6.1 Hz), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.7-3.8 (m, 4H), 4.88 及び 6.41 (ABq, 2H, J=12.9 Hz), 5.04 (s, 1H), 6.67 (brs, 1H), 6.86 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.1-7.3 (m, 9H), 7.46 (dd, 1H, J=2.3 Hz, 8.6 Hz), 7.79 (d, 1H, J=2.3 Hz)。

化合物1、1.10gのアセトン50ml溶液にフマル酸0.11gを加え室温で2時間攪拌し、析出した結晶をろ取することにより、化合物1の0.5フマル酸塩・0.4水和物を0.92g得た。

融点: 179-180 °C

IR (KBr 錠剤; cm<sup>-1</sup>): 2484, 1654, 1639, 1495, 131

26

6, 1252, 1119, 1011, 725, 701, 667.

【0062】実施例2

N-[2-(2-ピリジル)エチル]-11-[2-(4-ベンジルピペリジノ)エチル]チオ-6, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-2-カルボキサミド (化合物2)

実施例1の方法に準じて、11-[2-(4-ベンジルピペリジノ)エチル]チオ-6, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-2-カルボン酸のナトリウム塩0.50gと2-(2-アミノエチル)ピリジン0.36mlを用いて、化合物2を0.40g得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ, ppm, CDCl<sub>3</sub>): 1.2-1.7 (m, 5H), 1.8-2.0 (m, 2H), 2.3-2.7 (m, 4H), 2.50 (d, 2H, J=6.9 Hz), 2.7-2.9 (m, 2H), 3.08 (t, 2H, J=6.1 Hz), 3.8-3.9 (m, 2H), 4.87 及び 6.40 (ABq, 2H, J=12.7 Hz), 5.04 (s, 1H), 6.83 (d, 1H, J=8.6 Hz), 6.85 (brs, 1H), 7.1-7.4 (m, 10H), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.6-7.7 (m, 1H), 7.63 (dd, 1H, J=2.3 Hz, 8.6 Hz), 7.78 (d, 1H, J=2.3 Hz), 8.57 (d, 1H, J=4.0 Hz)。

実施例1の方法に準じて、化合物2を0.39g用いて、化合物2の0.5フマル酸塩・0.6水和物を0.32g得た。

融点: 175-177 °C

IR (KBr 錠剤; cm<sup>-1</sup>): 1701, 1638, 1606, 1571, 1492, 1319, 1254, 1004, 749, 700.

【0063】実施例3

2-モルホリノエチル 11-[2-(4-ベンジルピペリジノ)エチル]チオ-6, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-2-カルボキシラート (化合物3)

実施例1の方法に準じて、11-[2-(4-ベンジルピペリジノ)エチル]チオ-6, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-2-カルボン酸のナトリウム塩0.75gと4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリン0.37mlを用いて、化合物3を0.35g得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ, ppm, CDCl<sub>3</sub>): 1.3-2.0 (m, 7H), 2.3-2.8 (m, 14H), 3.72 (t, 4H, J=4.7 Hz), 4.42 (t, 2H, J=5.9 Hz), 4.89 及び 6.45 (ABq, 2H, J=12.9 Hz), 5.06 (s, 1H), 6.85 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.1-7.3 (m, 9H), 7.77 (dd, 1H, J=2.2 Hz, 8.4 Hz), 7.97 (d, 1H, J=2.2 Hz)。

化合物3、0.33gに5.4M塩酸-エタノール溶液3mlを加え室温で攪拌した。減圧下に溶媒および過剰の塩酸を留去し、残渣を酢酸エチル-イソプロピルエーテルでトリチュレーションすることにより、化合物3の2塩酸塩・1.1水和物を0.27g得た。

融点: 190 °C (分解)

IR (KBr 錠剤; cm<sup>-1</sup>): 2920, 1702, 1611, 1496, 1450, 1277, 1241, 1129, 1115.

【0064】実施例4

27

N-(2-ビペリジノエチル)-11-[2-(4-ベンジルビペリジノ)エチル]チオ-6, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-2-カルボキサミド (化合物4)

実施例1の方法に準じて、11-[2-(4-ベンジルビペリジノ)エチル]チオ-6, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-2-カルボン酸のナトリウム塩0.75gと1-(2-アミノエチル)ビペリジン0.43mlを用いて、化合物4を0.33g得た。

<sup>1</sup>HNMR (δ, ppm, CDCl<sub>3</sub>): 1.1-2.0 (m, 13H), 2.4-2.8 (m, 14H), 3.52-3.53 (m, 2H), 4.88 及び 6.41 (ABq, 2H, J=12.9 Hz), 5.04 (s, 1H), 6.86 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.0 (brs, 1H), 7.1-7.3 (m, 9H), 7.50 (dd, 1H, J=2.5 Hz, 8.4 Hz), 7.80 (d, 1H, J=2.5 Hz).

実施例3の方法に準じて、化合物4を0.31g用いて、化合物4の2塩酸塩・2水和物を0.26g得た。

融点: 210 °C (分解)

IR (KBr 錠剤; cm<sup>-1</sup>): 2920, 1655, 1490, 1445, 1245, 1231.

#### 【0065】実施例5

2-ジメチルアミノエチル 11-[2-(4-ベンジルビペリジノ)エチル]チオ-6, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-2-カルボキシラート (化合物5)

実施例1の方法に準じて、11-[2-(4-ベンジルビペリジノ)エチル]チオ-6, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-2-カルボン酸のナトリウム塩0.50gと2-ジメチルアミノエタノール0.30mlを用いて、化合物5を0.62g得た。

<sup>1</sup>HNMR (δ, ppm, CDCl<sub>3</sub>): 1.2-2.0 (m, 7H), 2.3-2.8 (m, 10H), 2.33 (s, 6H), 4.3-4.5 (m, 2H), 4.89 及び 6.45 (ABq, 2H, J=12.9 Hz), 5.06 (s, 1H), 7.1-7.3 (m, 9H), 7.79 (dd, 1H, J=2.2 Hz, 8.7 Hz), 7.98 (d, 1H, J=2.5 Hz).

実施例3の方法に準じて、化合物5を0.62g用いて、化合物5の2塩酸塩・0.4水和物を0.25g得た。

融点: 209 °C (分解)

IR (KBr 錠剤; cm<sup>-1</sup>): 2896, 1717, 1609, 1496, 1457, 1279, 1248, 1201.

#### 【0066】実施例6

N-(3-フェニルプロピル)-11-[2-(4-ベンジルビペリジノ)エチル]チオ-6, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-2-カルボキサミド (化合物6)

実施例1の方法に準じて、11-[2-(4-ベンジルビペリジノ)エチル]チオ-6, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-2-カルボン酸のナトリウム塩0.50gと3-フェニルプロピルアミン0.43mlを用いて、化合物6を0.49g得た。

28

<sup>1</sup>HNMR (δ, ppm, CDCl<sub>3</sub>): 1.2-1.6 (m, 5H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.3-2.8 (m, 10H), 3.4-3.5 (m, 2H), 4.86 及び 6.41 (ABq, 2H, J=12.7 Hz), 5.01 (s, 1H), 6.11 (brs, 1H), 6.81 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.1-7.3 (m, 14H), 7.36 (dd, 1H, J=2.3 Hz, 8.6 Hz), 7.68 (d, 1H, J=2.3 Hz).

実施例3の方法に準じて、化合物6を0.49g用いて、化合物6の塩酸塩・0.6水和物を0.34g得た。

融点: 116-118 °C

IR (KBr 錠剤; cm<sup>-1</sup>): 2924, 1648, 1496, 1454, 1257, 1236.

#### 【0067】実施例7

N-ベンジル-11-[2-(4-ベンジルビペリジノ)エチル]チオ-6, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-2-カルボキサミド (化合物7)

実施例1の方法に準じて、11-[2-(4-ベンジルビペリジノ)エチル]チオ-6, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-2-カルボン酸のナトリウム塩2.00gとベンジルアミン0.96mlを用いて、化合物7を1.93g得た。

<sup>1</sup>HNMR (δ, ppm, CDCl<sub>3</sub>): 1.2-1.7 (m, 5H), 1.8-1.9 (m, 2H), 2.3-2.7 (m, 4H), 2.50 (d, 2H, J=6.6 Hz), 2.7-2.8 (m, 2H), 4.60 (brs, 2H), 4.87 及び 6.41 (ABq, 2H, J=12.7 Hz), 5.02 (s, 1H), 6.40 (brs, 1H), 6.84 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.1-7.4 (m, 14H), 7.52 (dd, 1H, J=2.3 Hz, 8.6 Hz), 7.77 (d, 1H, J=2.3 Hz).

化合物7、1.92gのイソプロパノール-エタノール混合溶液にシュウ酸0.31gを加え室温で攪拌し、析出した結晶をろ取することにより、化合物7の0.5シュウ酸塩・0.2水和物・0.5イソプロパノール付加物を1.66g得た。

融点: 159-160 °C

IR (KBr 錠剤; cm<sup>-1</sup>): 2922, 1604, 1495, 1315, 1235, 1220, 701.

#### 【0068】実施例8

N-[(2-メトキシフェニル)メチル]-11-[2-(4-ベンジルビペリジノ)エチル]チオ-6, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-2-カルボキサミド (化合物8)

実施例1の方法に準じて、11-[2-(4-ベンジルビペリジノ)エチル]チオ-6, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-2-カルボン酸のナトリウム塩2.00gと2-メトキシフェニルメチルアミン1.15ml用いて、化合物8を2.00g得た。

<sup>1</sup>HNMR (δ, ppm, CDCl<sub>3</sub>): 1.2-1.7 (m, 5H), 1.8-1.9 (m, 2H), 2.3-2.7 (m, 4H), 2.50 (d, 2H, J=6.6 Hz), 2.7-2.9 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.62 (d, 2H, J=5.5 Hz), 4.87 及び 6.41 (ABq, 2H, J=12.7 Hz), 5.02 (s,

29

1H), 6.56 (t, 1H, J=5.5 Hz), 6.83 (d, 1H, J=8.6 Hz), 6.9-7.0 (m, 2H), 7.1-7.4 (m, 11H), 7.46 (dd, 1H, J=2.1 Hz, 8.6 Hz), 7.77 (d, 1H, J=2.1 Hz).

実施例1の方法に準じて、化合物8を0.88g用いて、化合物8の0.5フマル酸塩を0.81g得た。

融点: 189-190 °C

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 2918, 1638, 1605, 1493, 1244, 1114, 701.

#### 【0069】実施例9

N-[ (2-ピリジル) メチル ] -11-[ 2-(4-ベンジルピペリジノ) エチル ] チオ-6, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] オキセピン-2-カルボキサミド (化合物9)

実施例1の方法に準じて、11-[ 2-(4-ベンジルピペリジノ) エチル ] チオ-6, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] オキセピン-2-カルボン酸のナトリウム塩2.01gと2-アミノメチルピリジン0.84mlを用いて、化合物9を1.44g得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.2-2.2 (m, 7H), 2.3-2.9 (m, 8H), 4.74 (d, 2H, J=5.0 Hz), 4.88 及び 6.42 (ABq, 2H, J=12.9 Hz), 5.05 (s, 1H), 6.87 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.1-7.7 (m, 14H), 7.84 (d, 1H, J=2.5 Hz), 8.56 (d, 1H, J=4.0 Hz).

実施例1の方法に準じて、化合物9を1.34g用いて、化合物9の0.5フマル酸塩・0.5水和物を1.12g得た。

融点: 191-193 °C

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 2920, 2360, 1634, 1602, 1541, 1493, 1239.

#### 【0070】実施例10

N-[ 2-(インドール-3-イル) エチル ] -11-[ 2-(4-ベンジルピペリジノ) エチル ] チオ-6, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] オキセピン-2-カルボキサミド (化合物10)

実施例1の方法に準じて、11-[ 2-(4-ベンジルピペリジノ) エチル ] チオ-6, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] オキセピン-2-カルボン酸のナトリウム塩0.89gとトリプタミン0.58gを用いて、化合物10を0.63g得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.2-1.8 (m, 5H), 1.8-2.0 (m, 2H), 2.3-2.7 (m, 4H), 2.50 (d, 2H, J=6.6 Hz), 2.7-2.9 (m, 2H), 3.09 (t, 2H, J=6.4 Hz), 3.7-3.8 (m, 2H), 4.85 及び 6.31 (ABq, 2H, J=12.9 Hz), 4.90 (s, 1H), 6.14 (t, 1H, J=5.6 Hz), 6.80 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.0-7.4 (m, 14H), 7.50 (d, 1H, J=2.0 Hz), 7.66 (d, 1H, J=7.9 Hz), 8.76 (brs, 1H).

実施例3の方法に準じて、化合物10を0.62g用いて、化合物10の塩酸塩・酢酸エチル付加物を0.54g得た。

融点: 158-160 °C

30

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 2908, 1633, 1607, 1561, 1493, 1252, 703.

#### 【0071】実施例11

1-[ 11-[ 2-(4-ベンジルピペリジノ) エチル ] チオ-6, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] オキセピン-2-イルカルボニル ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン (化合物11)

実施例1の方法に準じて、11-[ 2-(4-ベンジルピペリジノ) エチル ] チオ-6, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] オキセピン-2-カルボン酸のナトリウム塩2.01gと1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン1.02mlを用いて、化合物11を1.49g得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.2-2.0 (m, 8H), 2.3-3.0 (m, 9H), 3.6-4.1 (m, 2H), 4.6-5.0 (m, 2H), 4.88 及び 6.38 (ABq, 2H, J=12.9 Hz), 4.99 (s, 1H), 6.86 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.1-7.3 (m, 14H), 7.44 (d, 1H, J=2.0 Hz).

実施例3の方法に準じて、化合物11を1.01g用いて、化合物11の塩酸塩・1.5水和物を1.01g得た。

融点: 137-140 °C

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 2924, 2366, 1618, 1498, 1431, 1237.

#### 【0072】実施例12

4-メチル-1-[ 11-[ 2-(4-ベンジルピペリジノ) エチル ] チオ-6, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] オキセピン-2-イルカルボニル ] ピペラジン (化合物12)

実施例1の方法に準じて、11-[ 2-(4-ベンジルピペリジノ) エチル ] チオ-6, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] オキセピン-2-カルボン酸のナトリウム塩0.50gと1-メチルピペラジン0.54mlを用いて、化合物12を0.46g得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.2-1.9 (m, 7H), 2.3-2.8 (m, 12H), 2.32 (s, 3H), 3.5-3.8 (m, 4H), 4.87 及び 6.36 (ABq, 2H, J=12.9 Hz), 4.99 (s, 1H), 6.83 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.1-7.4 (m, 10H), 7.38 (d, 1H, J=2.3 Hz).

実施例3の方法に準じて、化合物12を0.44g用いて、化合物12の2塩酸塩・水和物を0.30g得た。

融点: 200 °C (分解)  
IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 2910, 1642, 1451, 1420, 1253.

#### 【0073】実施例13

4-ベンジル-1-[ 11-[ 2-(4-ベンジルピペリジノ) エチル ] チオ-6, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] オキセピン-2-イルカルボニル ] ピペラジン (化合物13)

実施例1の方法に準じて、11-[ 2-(4-ベンジル

31

ビペリジノ) エチル] チオ-6, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] オキセピン-2-カルボン酸のナトリウム塩 0.50 g と 1-ベンジルピペラジン 0.53 ml を用いて、化合物 13 を 0.38 g 得た。

$^1\text{HMR}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.2-1.9 (m, 5H), 2.3-2.8 (m, 14H), 3.5-3.8 (m, 6H), 4.86 及び 6.35 (ABq, 2H,  $J=12.9\text{ Hz}$ ), 4.98 (s, 1H), 6.82 (d, 1H,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.1-7.3 (m, 15H), 7.38 (d, 1H,  $J=2.3\text{ Hz}$ ).

実施例 3 の方法に準じて、化合物 13 を 0.37 g 用いて、化合物 13 の 2 塩酸塩・1.5 水和物を 0.38 g 10 得た。

融点: 185-188 °C

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 2920, 1620, 1435, 1250, 1235, 745.

#### 【0074】実施例 14

4-[11-[2-(4-ベンジルピペリジノ) エチル] チオ-6, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] オキセピン-2-イルカルボニル] モルホリン (化合物 14)

11-[2-(4-ベンジルピペリジノ) エチル] チオ-6, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] オキセピン-2-カルボン酸 2.11 g、モルホリン 0.42 ml、テトラヒドロフラン 50 ml の混合物に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 0.92 g を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒、クロロホルム/メタノール = 25/1) で精製し、化合物 14 を 2.23 g 得た。 20

$^1\text{HMR}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.4-1.8 (m, 4H), 2.0-2.3 (m, 1H), 2.4-3.2 (m, 8H), 3.4-3.9 (m, 10H), 4.88 及び 6.30 (ABq, 2H,  $J=12.9\text{ Hz}$ ), 5.05 (s, 1H), 6.85 (d, 1H,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.1-7.4 (m, 10H), 7.41 (d, 1H,  $J=1.4\text{ Hz}$ ).

実施例 3 の方法に準じて、化合物 14 を 2.23 g 用いて、化合物 14 の塩酸塩・1.5 水和物を 1.32 g 得た。

融点: 139-141 °C

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 2936, 2850, 2368, 1605, 1457, 1430, 1249, 1233, 1116. 40

#### 【0075】実施例 15

1-[11-[2-(4-ベンジルピペリジノ) エチル] チオ-6, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] オキセピン-2-イルカルボニル] ビペリジン (化合物 15)

実施例 1 の方法に準じて、11-[2-(4-ベンジルピペリジノ) エチル] チオ-6, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] オキセピン-2-カルボン酸のナトリウム塩 2.00 g と ビペリジン 0.87 ml を用いて、化合 50

32

物 15 を 1.99 g 得た。

【0076】 $^1\text{HMR}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.1-1.7 (m, 5H), 1.8-1.9 (m, 2H), 2.3-2.7 (m, 4H), 2.51 (d, 2H,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 2.7-2.9 (m, 2H), 3.3-3.8 (brs, 4H), 4.86 及び 6.35 (ABq, 2H,  $J=12.9\text{ Hz}$ ), 4.99 (s, 1H), 6.82 (d, 1H,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.1-7.3 (m, 10H), 7.36 (d, 1H,  $J=2.3\text{ Hz}$ ).

実施例 3 の方法に準じて、化合物 15 を 1.95 g 用いて、化合物 15 の塩酸塩・0.8 水和物・0.8 イソプロピルエーテル付加物を 0.11 g 得た。

融点: 132-134 °C

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 2932, 1611, 1497, 1437, 1254, 1234, 1125, 1009, 701.

#### 【0077】実施例 16

4-[11-[2-(4-ベンジルピペリジノ) エチル] チオ-6, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] オキセピン-2-イルカルボニル] チオモルホリン (化合物 16)

実施例 1 の方法に準じて、11-[2-(4-ベンジルピペリジノ) エチル] チオ-6, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] オキセピン-2-カルボン酸のナトリウム塩 2.00 g と チオモルホリン 0.89 ml を用いて、化合物 16 を 2.06 g 得た。

$^1\text{HMR}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.2-1.8 (m, 5H), 1.8-1.9 (m, 2H), 2.3-2.7 (m, 8H), 2.51 (d, 2H,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 2.7-2.9 (m, 2H), 3.7-4.0 (brs, 4H), 4.87 及び 6.36 (ABq, 2H,  $J=12.9\text{ Hz}$ ), 4.99 (s, 1H), 6.84 (d, 1H,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.0-7.3 (m, 10H), 7.35 (d, 1H,  $J=2.3\text{ Hz}$ ).

実施例 7 の方法に準じて、化合物 16 を 0.82 g 用いて、化合物 16 のシュウ酸塩・3 水和物を 0.62 g 得た。

融点: 127 °C (分解)

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 2923, 1630, 1405, 1230, 1046, 720.

#### 【0078】実施例 17

4-[11-[2-(4-ベンジルピペリジノ) エチル] チオ-6, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] オキセピン-3-イルカルボニル] モルホリン (化合物 17)

実施例 14 の方法に準じて、11-[2-(4-ベンジルピペリジノ) エチル] チオ-6, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] オキセピン-3-カルボン酸 1.04 g と モルホリン 0.22 ml を用いて、化合物 17 を 0.95 g 得た。

$^1\text{HMR}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.2-1.7 (m, 5H), 1.8-2.0 (m, 2H), 2.3-2.7 (m, 4H), 2.52 (d, 2H,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 2.7-2.9 (m, 2H), 3.3-3.8 (brs, 8H), 4.87 及び 6.33 (ABq, 2H,  $J=12.9\text{ Hz}$ ), 5.01 (s, 1H), 6.87 (d, 1H,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 6.93 (dd, 1H,  $J=1.7\text{ Hz}$ , 7.7 Hz), 7.1-7.3

33

(m, 10H).

実施例1の方法に準じて、化合物17を0.71g用いて、化合物17のフマル酸塩・0.5水和物を0.46g得た。

融点: 108-111 °C

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 2346, 1693, 1557, 1430, 1280, 1115, 1013, 701.

#### 【0079】実施例18

N-(2-モルホリノエチル)-11-[2-(4-ベンジルピペリジノ)エチル]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-カルボキサミド(化合物18)

実施例14の方法に準じて、参考例4で得られる11-[2-(4-ベンジルピペリジノ)エチル]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-カルボン酸(化合物d)0.61gと4-(2-アミノエチル)モルホリン0.20mlを用いて、化合物18を0.45g得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.2-1.7 (m, 5H), 1.8-2.0 (m, 2H), 2.2-2.7 (m, 10H), 2.53 (d, 1H,  $J=6.4$  Hz), 2.8-3.0 (m, 2H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.6-3.8 (m, 4H), 4.04 (brs, 1H), 4.97 及び 5.60 (ABq, 2H,  $J=14.1$  Hz), 6.69 (brs, 1H), 6.95 (d, 1H,  $J=8.4$  Hz), 7.1-7.3 (m, 9H), 7.48 (dd, 1H,  $J=2.3$  Hz, 8.4 Hz), 7.72 (d, 1H,  $J=2.3$  Hz).

実施例3の方法に準じて、化合物18を0.40g用いて、化合物18の塩酸塩を0.37g得た。

融点: 228 °C (分解)

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 3294, 2858, 2534, 1656, 1640, 1494, 1450, 1104, 700.

#### 【0080】実施例19

N-(2-ピペリジノエチル)-11-[2-(4-ベンジルピペリジノ)エチル]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-カルボキサミド(化合物19)

実施例1の方法に準じて、参考例4で得られる化合物dを0.50gと1-(2-アミノエチル)ピペリジン0.24mlを用いて、化合物19を0.47g得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.2-1.6 (m, 9H), 1.8-1.9 (m, 2H), 2.1-2.6 (m, 14H), 2.84 (d, 2H,  $J=11.2$  Hz), 3.5-3.6 (m, 2H), 4.0-4.1 (m, 1H), 4.96 及び 5.60 (ABq, 2H,  $J=14.0$  Hz), 6.9 (brs, 1H), 6.94 (d, 1H,  $J=8.6$  Hz), 7.1-7.3 (m, 9H), 7.50 (dd, 1H,  $J=2.3$  Hz, 8.6 Hz), 7.72 (d, 1H,  $J=2.3$  Hz).

実施例3の方法に準じて、化合物19を0.46g用いて、化合物19の2塩酸塩・1.5水和物を0.20g得た。

融点: 261-263 °C (分解)

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 3280, 2948, 1652, 1531, 1494, 1454.

34

#### 【0081】実施例20

N-[2-(1-ピロリジル)エチル]-11-[2-(4-ベンジルピペリジノ)エチル]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-カルボキサミド(化合物20)

実施例1の方法に準じて、参考例4で得られる化合物dを0.50gと1-(2-アミノエチル)ピロリジン0.21mlを用いて、化合物20を0.48g得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.2-1.4 (m, 2H), 1.5-1.6 (m, 3H), 1.8-1.9 (m, 5H), 2.2-2.4 (m, 5H), 2.53 (d, 2H,  $J=6.9$  Hz), 2.6-2.7 (m, 4H), 2.72 (t, 2H,  $J=5.9$  Hz), 2.8-2.9 (m, 2H), 3.5-3.6 (m, 2H), 4.0-4.1 (m, 1H), 4.95 及び 5.59 (ABq, 2H,  $J=14.2$  Hz), 6.93 (d, 1H,  $J=8.3$  Hz), 7.1-7.3 (m, 9H), 7.51 (dd, 1H,  $J=2.3$  Hz, 8.3 Hz), 7.72 (d, 1H,  $J=2.3$  Hz).

実施例3の方法に準じて、化合物20を0.47g用いて、化合物20の2塩酸塩・1.5水和物を0.22g得た。

融点: 153-155 °C

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 1652, 1606, 1494, 1456, 1315, 1240, 1008.

#### 【0082】実施例21

N-[2-(4-チオモルホリノ)エチル]-11-[2-(4-ベンジルピペリジノ)エチル]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-カルボキサミド(化合物21)

実施例1の方法に準じて、参考例4で得られる化合物dを1.00gと4-(2-アミノエチル)チオモルホリン0.52gを用いて、化合物21を0.85g得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.2-2.0 (m, 9H), 2.1-2.9 (m, 16H), 3.5-3.6 (m, 2H), 4.0-4.1 (m, 1H), 4.96 及び 5.61 (ABq, 2H,  $J=13.9$  Hz), 6.6 (brs, 1H), 6.94 (d, 1H,  $J=8.3$  Hz), 7.1-7.3 (m, 9H), 7.45 (dd, 1H,  $J=2.3$  Hz, 8.3 Hz), 7.71 (d, 1H,  $J=2.3$  Hz).

実施例7の方法に準じて、化合物21を0.44g用いて、化合物21の2シュウ酸塩・水和物を0.42g得た。

融点: 161-162 °C

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 1640, 1567, 1541, 1492, 1402, 1233, 1201.

#### 【0083】実施例22

N-[2-(1-ヘキサメチレンイミノ)エチル]-11-[2-(4-ベンジルピペリジノ)エチル]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-カルボキサミド(化合物22)

実施例1の方法に準じて、参考例4で得られる化合物dを1.00gと1-(2-アミノエチル)シクロヘキサメチレンイミン0.82gを用いて、化合物22を0.96g得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.2-1.9 (m, 15H), 2.2-2.

10

20

30

40

50

35

4 (m, 4H), 2.52 (d, 2H, J=6.9 Hz), 2.6-2.9 (m, 8H), 3.4-3.5 (m, 2H), 4.0-4.1 (m, 1H), 4.96 及び 5.61 (ABq, 2H, J=13.9 Hz), 6.9 (brs, 1H), 6.94 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.1-7.3 (m, 9H), 7.48 (dd, 1H, J=2.1 Hz, 8.3 Hz), 7.71 (d, 1H, J=2.1 Hz).

実施例3の方法に準じて、化合物22を0.82g用いて、化合物22の2塩酸塩を0.46g得た。

融点: 217 °C (分解)

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 2937, 1657, 1538, 1492, 1286, 1239.

#### 【0084】実施例23

N-(1-エチルピロリジン-2-イルメチル)-11-[2-(4-ベンジルピペリジノ)エチル]-6, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-2-カルボキサミド(化合物23)

実施例1の方法に準じて、参考例4で得られる化合物dを1.00gと2-アミノメチル-1-エチルピロリジン0.84mlを用いて、化合物23を0.96g得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.12 (t, 3H, J=7.3 Hz), 1.2-2.0 (m, 9H), 2.1-3.0 (m, 12H), 2.52 (d, 2H, J=6.9 Hz), 3.1-3.4 (m, 2H), 3.6-3.8 (m, 1H), 4.0-4.1 (m, 1H), 4.9-5.0 (m, 1H), 5.6-5.7 (m, 1H), 6.8 (brs, 1H), 6.93 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.1-7.4 (m, 9H), 7.5-7.6 (m, 1H), 7.71 (d, 1H, J=2.0 Hz).

実施例1の方法に準じて、化合物23を0.70g用いて、化合物23の1.5フマル酸塩・2.5水和物を0.65g得た。

融点: 148-150 °C

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 1701, 1640, 1567, 1492, 1380, 1245.

#### 【0085】実施例24

N-[2-(1-メチルピロール-2-イル)エチル]-11-[2-(4-ベンジルピペリジノ)エチル]-6, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-2-カルボキサミド(化合物24)

実施例1の方法に準じて、参考例4で得られる化合物dを1.00gと2-アミノエチル-1-メチルピロール0.73mlを用いて、化合物24を0.85g得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.2-2.0 (m, 5H), 2.1-2.4 (m, 4H), 2.53 (d, 2H, J=6.9 Hz), 2.8-3.0 (m, 6H), 3.57 (s, 3H), 3.6-3.7 (m, 2H), 4.0-4.1 (m, 1H), 4.9 5 及び 5.59 (ABq, 2H, J=14.0 Hz), 5.9-6.0 (m, 1H), 6.08 (t, 1H, J=3.1 Hz), 6.3 (brs, 1H), 6.58 (t, 1H, J=2.1 Hz), 6.91 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.1-7.3 (m, 9H), 7.43 (dd, 1H, J=2.3 Hz, 8.3 Hz), 7.66 (d, 1H, J=2.3 Hz).

実施例7の方法に準じて、化合物24を0.45g用いて、化合物24のシュウ酸塩・2水和物を0.32g得た。

36

融点: 143-145 °C

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 2937, 1718, 1652, 1635, 1494, 1236, 1203.

#### 【0086】実施例25

N-(3-モルホリノプロピル)-11-[2-(4-ベンジルピペリジノ)エチル]-6, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-2-カルボキサミド(化合物25)

参考例4で得られる化合物dを1.00gとジクロロメタン30mlの混合物に氷冷下、ピリジン触媒量、塩化チオニル0.33mlを加え、室温で8時間攪拌した。溶媒および過剰の塩化チオニルを留去した。残査のジクロロメタン10ml溶液を、4-(3-アミノプロピル)モルホリン0.99mlのジクロロメタン20ml溶液に氷冷下滴下した。反応終了後、反応溶液に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒、酢酸エチル/トリエチルアミン=10/1)で精製し、化合物25を1.02g得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.2-2.0 (m, 11H), 2.1-2.6 (m, 13H), 2.8-2.9 (m, 2H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.71 (t, 4H, J=4.6 Hz), 4.0-4.1 (m, 1H), 4.95 及び 5.61 (ABq, 2H, J=14.0 Hz), 6.94 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.1-7.3 (m, 10H), 7.53 (dd, 1H, J=2.3 Hz, 8.6 Hz), 7.73 (d, 1H, J=2.3 Hz).

実施例7の方法に準じて、化合物25を0.97g用いて、化合物25の2シュウ酸塩・2水和物を0.63g得た。

融点: 131-133 °C

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 2877, 1717, 1632, 1487, 1401, 1232, 718.

#### 【0087】実施例26

N-(3-ピペリジノプロピル)-11-[2-(4-ベンジルピペリジノ)エチル]-6, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-2-カルボキサミド(化合物26)

実施例25の方法に準じて、参考例4で得られる化合物dを1.00gと1-(3-アミノプロピル)ピペリジン0.60gを用いて、化合物26を0.92g得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.2-1.9 (m, 17H), 2.1-2.6 (m, 10H), 2.7-2.9 (m, 2H), 3.4-3.7 (m, 2H), 4.0-4.1 (m, 1H), 4.94 及び 5.61 (ABq, 2H, J=14.3 Hz), 6.93 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.1-7.4 (m, 9H), 7.58 (dd, 1H, J=2.0 Hz, 8.4 Hz), 7.72 (d, 1H, J=2.0 Hz), 8.43 (brs, 1H).

化合物26、0.52gとイソプロパノール2mlの混合溶液にリンゴ酸0.24gを加え室温で攪拌した。減圧下に溶媒留去し、残渣をエーテルでトリチュレーションすることにより、化合物26の2リンゴ酸塩・水和物

37

を0.52g得た。

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 2948, 1692, 1639, 1494, 1320, 1240, 1094.

#### 【0088】実施例27

N-ヒペリジノ-11-[2-(4-ベンジルヒペリジノ)エチル]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-カルボキサミド(化合物27)

実施例1の方法に準じて、参考例4で得られる化合物dを0.50gと1-アミノヒペリジン0.18mlを用いて、化合物27を0.34g得た。

$^1\text{HMR}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.2-1.9 (m, 13H), 2.1-2.4 (m, 4H), 2.53 (d, 2H,  $J=6.9$  Hz), 2.7-2.9 (m, 6H), 4.0-4.1 (m, 1H), 4.94 及び 5.60 (ABq, 2H,  $J=13.9$  Hz), 6.7 (brs, 1H), 6.92 (d, 1H,  $J=8.2$  Hz), 7.1-7.3 (m, 9H), 7.48 (d, 1H,  $J=7.9$  Hz), 7.6 (brs, 1H). 実施例3の方法に準じて、化合物27を0.32g用いて、化合物27の2塩酸塩・水和物を0.24g得た。

融点: 177-179 °C

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 2685, 1677, 1606, 1565, 1494, 1453, 1239, 750.

#### 【0089】実施例28

4-ヒドロキシ-1-[11-[2-(4-ベンジルヒペリジノ)エチル]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-イルカルボニル]ヒペリジン(化合物28)

実施例1の方法に準じて、参考例4で得られる化合物dを1.00gと4-ヒドロキシヒペリジン0.57gを用いて、化合物28を0.83g得た。

$^1\text{HMR}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.2-2.0 (m, 12H), 2.1-2.4 (m, 4H), 2.52 (d, 2H,  $J=6.9$  Hz), 2.8-3.0 (m, 2H), 3.2-3.4 (m, 2H), 3.7-4.1 (m, 4H), 4.95 及び 5.57 (ABq, 2H,  $J=14.2$  Hz), 6.94 (d, 1H,  $J=7.9$  Hz), 7.1-7.4 (m, 11H).

実施例1の方法に準じて、化合物28を0.63g用いて、化合物28のフマル酸塩・0.5水和物を0.59g得た。

融点: 197-199 °C

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 2853, 1703, 1615, 1498, 1445, 1236, 1199.

#### 【0090】実施例29

3-ヒドロキシ-1-[11-[2-(4-ベンジルヒペリジノ)エチル]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-イルカルボニル]ヒペリジン(化合物29)

実施例1の方法に準じて、参考例4で得られる化合物dを1.00gと3-ヒドロキシヒペリジン0.78gを用いて、化合物29を0.87g得た。

$^1\text{HMR}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.2-2.0 (m, 11H), 2.2-2.4 (m, 4H), 2.53 (d, 2H,  $J=6.9$  Hz), 2.8-2.9 (m, 2H), 3.2-3.9 (m, 6H), 3.9-4.1 (m, 1H), 4.96 及び

38

5.55 (ABq, 2H,  $J=14.0$  Hz), 6.94 (d, 1H,  $J=8.3$  Hz), 7.1-7.4 (m, 11H).

実施例1の方法に準じて、化合物29を0.79g用いて、化合物29の0.5フマル酸塩・2.5水和物を0.72g得た。

融点: 146-148 °C

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 3382, 2942, 1702, 1615, 1498, 1445, 1373, 1279, 1252.

#### 【0091】実施例30

10 N-(キヌクリジン-3-イル)-11-[2-(4-ベンジルヒペリジノ)エチル]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-カルボキサミド(化合物30)

実施例25の方法に準じて、参考例4で得られる化合物dを1.00gと3-アミノキヌクリジン0.92gを用いて、化合物30を0.26g得た。

$^1\text{HMR}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.1-3.2 (m, 25H), 3.4-3.5 (m, 1H), 4.0-4.1 (m, 1H), 4.1-4.2 (m, 1H), 4.96 及び 5.59 (ABq, 2H,  $J=13.9$  Hz), 6.5-6.6 (m, 1H), 6.95 (d, 1H,  $J=8.3$  Hz), 7.1-7.3 (m, 9H), 7.5-7.6 (m, 1H), 7.7-7.8 (m, 1H).

実施例1の方法に準じて、化合物30を0.22g用いて、化合物30のフマル酸塩・2水和物を0.17g得た。

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 2932, 1714, 1640, 1492, 1248, 980, 642.

#### 【0092】実施例31

30 N-(2-モルホリノエチル)-11-[2-(4-ベンジルヒペリジノ)エチル]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-イルアセトアミド(化合物31)

実施例1の方法に準じて、11-[2-(4-ベンジルヒペリジノ)エチル]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-酢酸1.00gと4-(2-アミノエチル)モルホリン0.86mlを用いて、化合物31を0.47g得た。

融点: 107-109 °C

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 3328, 2921, 1639, 1536, 1500, 1222, 1116, 752.

$^1\text{HMR}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.2-1.9 (m, 7H), 2.2-2.9 (m, 10H), 2.53 (d, 2H,  $J=6.9$  Hz), 3.2-3.5 (m, 4H), 3.39 (t, 4H,  $J=4.4$  Hz), 3.50 (s, 2H), 3.9-4.0 (m, 1H), 5.48 及び 5.58 (ABq, 2H,  $J=16.8$  Hz), 6.0 (brs, 1H), 6.9-7.4 (m, 12H).

#### 【0093】実施例32

N-(2-モルホリノエチル)-11-[2-(4-ベンジルヒペリジノ)エチル]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-3-カルボキサミド(化合物32)

50 実施例25の方法に準じて、11-[2-(4-ベンジ

39

ルピペリジノ)エチル]-6, 11-ジヒドロジベンゾ  
[b, e]オキセピン-3-カルボン酸1.02gと4-  
(2-アミノエチル)モルホリン1.03mlを用い  
て、化合物32を1.07g得た。

<sup>1</sup>HNMR (δ, ppm, CDCl<sub>3</sub>): 1.2-2.0 (m, 7H), 2.1-2.4  
(m, 4H), 2.4-2.7 (m, 8H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.72  
(t, 4H, J=4.6 Hz), 4.0-4.1 (m, 1H), 5.51 及び 5.56  
(ABq, 2H, J=5.8 Hz), 6.69 (brs, 1H), 7.0-7.5 (m, 1  
2H).

実施例7の方法に準じて、化合物32を0.99g用い  
て、化合物32のシュウ酸塩を1.07g得た。

融点: 197-198 °C

IR (KBr 錠剤; cm<sup>-1</sup>): 1719, 1702, 1623, 1616, 155  
8, 1540, 1508, 1388, 1313, 1203.

#### 【0094】実施例33

N-[2-(2-ピリジル)エチル]-11-[2-  
[4-[2-(2-メトキシフェニル)メチル]ピペリジ  
ノ]エチル]チオ-6, 11-ジヒドロジベンゾ [b,  
e]オキセピン-2-カルボキサミド (化合物33)

化合物i (参考例9) から参考例4と同様の方法により  
得られる11-[2-[4-[2-(2-メトキシフェニ  
ル)メチル]ピペリジノ]エチル]チオ-6, 11-ジ  
ヒドロジベンゾ [b, e]オキセピン-2-カルボン酸  
1.22gと2-(2-アミノエチル)ピリジン0.5  
8mlを用いて、実施例14の方法に準じて、化合物3  
3を0.72g得た。

<sup>1</sup>HNMR (δ, ppm, CDCl<sub>3</sub>): 1.2-1.7 (m, 5H), 1.8-2.0  
(m, 2H), 2.3-2.7 (m, 6H), 2.52 (d, 2H, J=6.4 Hz),  
2.7-2.9 (m, 2H), 3.09 (t, 2H, J=6.2 Hz), 3.80 (s,  
3H), 3.8-3.9 (m, 2H), 4.87 及び 6.40 (ABq, 2H, J=  
12.9 Hz), 4.97 (s, 1H), 6.84 (d, 1H, J=8.6 Hz), 6.  
8-6.9 (m, 2H), 7.05 (dd, 1H, J=1.7 Hz, 7.2 Hz), 7.1  
-7.3 (m, 6H), 7.4-7.5 (m, 1H), 7.49 (dd, 1H, J=2.1  
Hz, 8.6 Hz), 7.6-7.7 (m, 1H), 7.78 (d, 1H, J=2.1 H  
z), 8.57 (d, 1H, J=4.0 Hz).

実施例1の方法に準じて、化合物33を0.67g用い  
て、化合物33の0.5フマル酸塩を0.42g得た。

融点: 151-152 °C

IR (KBr 錠剤; cm<sup>-1</sup>): 1633, 1599, 1570, 1493, 132  
0, 1243, 759, 666.

#### 【0095】実施例34

N-(2-モルホリノエチル)-11-[2-(4-ベン  
ジル-1-ピペラジニル)エチル]チオ-6, 11-ジ  
ヒドロジベンゾ [b, e]オキセピン-2-カルボキ  
サミド (化合物34)

実施例1の方法に準じて、11-[2-(4-ベンジ  
ル-1-ピペラジニル)エチル]チオ-6, 11-ジヒド  
ロジベンゾ [b, e]オキセピン-2-カルボン酸0.  
47gと4-(2-アミノエチル)モルホリン0.26  
mlを用いて、化合物34を0.19g得た。

40

<sup>1</sup>HNMR (δ, ppm, CDCl<sub>3</sub>): 1.7-1.9 (brs, 2H), 2.3-  
2.7 (m, 16H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.7-  
3.8 (m, 4H), 4.88 及び 6.42 (ABq, 2H, J=12.5 Hz),  
5.05 (s, 1H), 6.67 (brs, 1H), 6.86 (d, 1H, J=8.6 H  
z), 7.1-7.3 (m, 9H), 7.46 (dd, 1H, J=2.3 Hz, 8.6 H  
z), 7.79 (d, 1H, J=2.3 Hz).

実施例1の方法に準じて、化合物34を0.13g用い  
て、化合物34の3フマル酸塩・1.5水和物を0.1  
1g得た。

融点: 145-148 °C

IR (KBr 錠剤; cm<sup>-1</sup>): 2364, 1703, 1657, 1650, 160  
7, 1494, 1237, 983, 700.

#### 【0096】実施例35

N-(2-モルホリノエチル)-11-[2-[4-  
[2-(2-メトキシフェニル)メチル]-1-ピペラジニ  
ル]エチル]チオ-6, 11-ジヒドロジベンゾ [b,  
e]オキセピン-2-カルボキサミド (化合物35)

実施例14の方法に準じて、11-[2-[4-[2-  
メトキシフェニル)メチル]-1-ピペラジニル]エ  
チル]チオ-6, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e]オ  
キセピン-2-カルボン酸1.50gと4-(2-アミ  
ノエチル)モルホリン0.78mlを用いて、化合物3  
5を1.17g得た。

<sup>1</sup>HNMR (δ, ppm, CDCl<sub>3</sub>): 1.7-1.9 (brs, 2H), 2.4-  
2.7 (m, 16H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.7-  
3.8 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 4.88 及び 6.42 (ABq, 2  
H, J=12.9 Hz), 5.04 (s, 1H), 6.74 (brs, 1H), 6.86  
(d, 1H, J=8.5 Hz), 6.9-7.0 (m, 2H), 7.1-7.3 (m, 6  
H), 7.47 (dd, 1H, J=2.2 Hz, 8.5 Hz), 7.79 (d, 1H, J  
=2.2 Hz).

実施例7の方法に準じて、化合物35を0.39g用い  
て、化合物35の3シュウ酸塩・2水和物を0.39g  
得た。

融点: 170 °C (分解)

IR (KBr 錠剤; cm<sup>-1</sup>): 2364, 1702, 1606, 1492, 143  
9, 1403, 1280, 1102, 1009, 761, 721, 707.

#### 【0097】実施例36

N-[2-(2-ピリジル)エチル]-11-(2-ベン  
ジルアミノエチル)チオ-6, 11-ジヒドロジベン  
ゾ [b, e]オキセピン-2-カルボキサミド (化合物  
36)

実施例14の方法に準じて、11-(2-ベンジ  
ルアミノエチル)チオ-6, 11-ジヒドロジベンゾ [b,  
e]オキセピン-2-カルボン酸0.55gと2-(2-  
アミノエチル)ピリジン0.20mlを用いて、化合  
物36を0.23g得た。

<sup>1</sup>HNMR (δ, ppm, CDCl<sub>3</sub>): 1.9-2.1 (brs, 2H), 2.5-  
2.8 (m, 2H), 3.09 (t, 2H, J=6.2 Hz), 3.76 (s, 2H),  
3.8-3.9 (m, 2H), 4.86 及び 6.38 (ABq, 2H, J=12.9  
Hz), 5.00 (s, 1H), 6.84 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.1-7.4

41

(m, 1H), 7.49 (dd, 1H, J=2.3 Hz, 8.4 Hz), 7.62 (dt, 1H, J=1.8 Hz, 7.7 Hz), 7.78 (d, 1H, J=2.3 Hz), 8.55 (d, 1H, J=4.9 Hz).

実施例1の方法に準じて、化合物36を0.15g用いて、化合物36の0.5フマル酸塩・0.2水和物を0.12g得た。

融点: 193 °C (分解)

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 2926, 1637, 1607, 1567, 1541, 1492, 1254, 1008, 699.

#### 【0098】実施例37

N-[2-(2-ピリジル)エチル]-11-[2-(2-メトキシフェニルメチル)アミノエチル]チオ-6, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-2-カルボキサミド(化合物37)

実施例14の方法に準じて、11-[2-(2-メトキシフェニルメチル)アミノエチル]チオ-6, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-2-カルボン酸1.89gと2-(2-アミノエチル)ピリジン0.63mlを用いて、化合物37を0.42g得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.8-2.0 (brs, 2H), 2.5-2.8 (m, 2H), 3.09 (t, 2H, J=6.2 Hz), 3.7-3.9 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.85 及び 6.38 (AB q, 2H, J=12.9 Hz), 4.99 (s, 1H), 6.84 (d, 1H, J=8.6 Hz), 6.8-6.9 (m, 2H), 7.1-7.3 (m, 8H), 7.51 (dd, 1H, J=2.1 Hz, 8.6 Hz), 7.62 (dt, 1H, J=1.8 Hz, 7.7 Hz), 7.77 (d, 1H, J=2.1 Hz), 8.54 (d, 1H, J=5.0 Hz).

実施例1の方法に準じて、化合物37を0.41g用いて、化合物37の0.5フマル酸塩・0.2水和物を0.36g得た。

融点: 216 °C (分解)

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 1640, 1606, 1542, 1495, 1254, 757, 724.

#### 【0099】実施例38

N-(2-モルホリノエチル)-11-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-6, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-2-カルボキサミド(化合物38)

化合物a(参考例1)から得られる11-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-6, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-2-カルボン酸0.28gと4-(2-アミノエチル)モルホリン0.08mlを用いて、実施例14の方法に準じて、化合物38を0.21g得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.3-1.8 (m, 5H), 1.9-2.6 (m, 10H), 2.51 (d, 2H, J=5.3 Hz), 2.61 (t, 2H, J=6.1 Hz), 2.9-3.1 (m, 2H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.6-3.8 (m, 4H), 3.88 (t, 1H, J=7.9 Hz), 4.97 及び 5.56 (ABq, 2H, J=14.2 Hz), 6.97 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.0-7.3 (m, 9H), 7.53 (dd, 1H, J=2.2 Hz, 8.5 Hz), 7.72

42

(d, 1H, J=2.2 Hz).

実施例1の方法に準じて、化合物38を0.13g用いて、化合物38の1.5フマル酸塩・1.2水和物を0.14g得た。

融点: 127-129 °C

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 2930, 1643, 1490, 1453, 1228, 1116, 1011, 985, 703.

#### 【0100】実施例39

N-(2-モルホリノエチル)-11-(4-ベンジルピペリジノ)メチル-6, 11-ジヒドロジベンゾ

[b, e]オキセピン-2-カルボキサミド(化合物39)

化合物g(参考例7)から参考例4と同様の方法により得られる11-(4-ベンジルピペリジノ)メチル-6, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-2-カルボン酸0.54gと4-(2-アミノエチル)モルホリン0.20mlを用いて、実施例14の方法に準じて、化合物39を0.47g得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.1-1.6 (m, 5H), 2.4-2.5 (m, 6H), 2.49 (d, 2H, J=5.3 Hz), 2.60 (t, 2H, J=6.9 Hz), 2.7-2.9 (m, 2H), 2.9-3.1 (m, 2H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.7-3.8 (m, 4H), 4.12 (t, 1H, J=6.9 Hz), 4.96 及び 5.56 (ABq, 2H, J=14.0 Hz), 6.70 (brs, 1H), 6.96 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.0-7.3 (m, 9H), 7.50 (dd, 1H, J=2.3 Hz, 8.6 Hz), 7.72 (d, 1H, J=2.3 Hz).

実施例3の方法に準じて、化合物39を0.45g用いて、化合物39の2塩酸塩・0.5水和物を0.44g得た。

融点: 222 °C (分解)

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 2856, 1650, 1496, 1452, 1103, 703.

#### 【0101】実施例40

N-(2-モルホリノエチル)-(E)-11-[2-(4-ベンジルピペリジノ)エチリデン]-6, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-2-カルボキサミド(化合物40)

実施例14の方法に準じて、(E)-11-[2-(4-ベンジルピペリジノ)エチリデン]-6, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-2-カルボン酸1.54gと4-(2-アミノエチル)モルホリン0.38mlを用いて、化合物40を1.17g得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.3-1.7 (m, 6H), 2.5-2.6 (m, 6H), 2.60 (t, 2H, J=6.1 Hz), 2.9-3.4 (m, 6H), 3.4-3.5-3.6 (m, 2H), 3.73 (t, 4H, J=4.6 Hz), 4.5-5.8 (brs, 2H), 6.26 (t, 1H, J=6.8 Hz), 6.7 (brs, 1H), 6.79 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.1-7.4 (m, 9H).

実施例3の方法に準じて、化合物40を0.98g用いて、化合物40の2塩酸塩・2水和物を0.84g得た。

43

融点: 190-193 °C

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 2926, 2360, 1649, 1605, 1487, 1454, 1249, 1230.

## 【0102】実施例41

N-(2-モルホリノエチル)-(E)-11-[2-(4-ベンジルピペリジノ)エチリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-イルアセトアミド(化合物41)

実施例1の方法に準じて、(E)-11-[2-(4-ベンジルピペリジノ)エチリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-酢酸0.54gと4-(2-アミノエチル)モルホリン0.20mlを用いて、化合物41を0.47g得た。

融点: 156-159 °C

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 3300, 2918, 1641, 1544, 1489, 1118, 1012, 758, 700. $^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.2-1.7 (m, 5H), 2.2-2.4 (m, 6H), 2.51 (d, 2H,  $J=6.9$  Hz), 2.8-3.0 (m, 2H), 3.2-3.3 (m, 2H), 3.3-3.4 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 4.7-4.9 (brs, 1H), 5.4-5.6 (brs, 1H), 5.99 (brs, 1H), 6.16 (t, 1H,  $J=6.7$  Hz), 6.75 (d, 1H,  $J=8.4$  Hz), 7.01 (dd, 1H,  $J=2.1$  Hz, 8.4 Hz), 7.1-7.4 (m, 10H).

## 【0103】実施例42

N-(2-モルホリノエチル)-11-[2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)エチル]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-カルボキサミド(化合物42)

実施例25の方法に準じて、11-[2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)エチル]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-カルボン酸1.00gと4-(2-アミノエチル)モルホリン0.89mlを用いて、化合物42を1.03g得た。

 $^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.2-1.9 (m, 7H), 2.2-2.9 (m, 10H), 2.53 (d, 2H,  $J=6.9$  Hz), 3.2-3.5 (m, 4H), 3.39 (t, 4H,  $J=4.4$  Hz), 3.50 (s, 2H), 3.9-4.0 (m, 1H), 5.48 及び 5.58 (ABq, 2H,  $J=16.8$  Hz), 6.0 (brs, 1H), 6.9-7.4 (m, 12H).

実施例7の方法に準じて、化合物42を1.03g用いて、化合物42の2シュウ酸塩・0.8水和物を0.96g得た。

融点: 164-166 °C

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 1719, 1702, 1635, 1492, 1403, 1232, 1110.

## 【0104】実施例43

N-(2-モルホリノエチル)-11-[2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]エチル]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-カルボキサミド(化合物43)

実施例25の方法に準じて、11-[2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]エチル]-

44

6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-カルボン酸2.00gと4-(2-アミノエチル)モルホリン1.72mlを用いて、化合物43を1.82g得た。

 $^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.3-2.7 (m, 14H), 3.0-3.2 (m, 4H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.71 (t, 4H,  $J=4.6$  Hz), 3.85 (s, 3H), 4.1-4.2 (m, 1H), 4.98 及び 5.62 (ABq, 2H,  $J=14.0$  Hz), 6.7 (brs, 1H), 6.8-7.1 (m, 5H), 7.1-7.3 (m, 4H), 7.48 (dd, 1H,  $J=2.3$  Hz, 8.3 Hz), 7.76 (d, 1H,  $J=2.3$  Hz).

実施例7の方法に準じて、化合物43を0.91g用いて、化合物43の2シュウ酸塩・0.5水和物を0.80g得た。

融点: 170-172 °C

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 1638, 1608, 1497, 1402, 1278, 1242, 1115, 718.

## 【0105】実施例44

N-(2-モルホリノエチル)-11-[2-[4-(3-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]エチル]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-カルボキサミド(化合物44)

実施例25の方法に準じて、11-[2-[4-(3-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]エチル]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-カルボン酸1.00gと4-(2-アミノエチル)モルホリン0.86mlを用いて、化合物44を0.21g得た。

 $^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.2-2.7 (m, 14H), 3.2-3.3 (m, 4H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.73 (t, 4H,  $J=4.6$  Hz), 3.79 (s, 3H), 4.1-4.2 (m, 1H), 4.99 及び 5.62 (ABq, 2H,  $J=14.0$  Hz), 6.41 (dd, 1H,  $J=2.3$  Hz, 7.9 Hz), 6.46 (t, 1H,  $J=2.3$  Hz), 6.54 (dd, 1H,  $J=2.3$  Hz, 8.3 Hz), 6.7 (brs, 1H), 6.97 (d, 1H,  $J=8.3$  Hz), 7.1-7.3 (m, 5H), 7.50 (dd, 1H,  $J=2.3$  Hz, 8.3 Hz), 7.76 (d, 1H,  $J=2.3$  Hz).

実施例7の方法に準じて、化合物44を0.21g用いて、化合物44の2シュウ酸塩・0.5水和物を0.23g得た。

融点: 173-174 °C

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 1648, 1600, 1494, 1230, 1218, 1201.

## 【0106】実施例45

N-(2-モルホリノエチル)-11-[2-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]エチル]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-カルボキサミド(化合物45)

実施例25の方法に準じて、11-[2-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]エチル]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-カルボン酸1.00gと4-(2-アミノエチル)モ

## 45

ルホリン0.86mlを用いて、化合物45を1.00g得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.3-2.6 (m, 14H), 3.11 (t, 4H,  $J=4.9$  Hz), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.71 (t, 4H,  $J=4.6$  Hz), 3.77 (s, 3H), 4.1-4.2 (m, 1H), 4.98及び5.62 (ABq, 2H,  $J=14.0$  Hz), 6.7 (brs, 1H), 6.8-6.9 (m, 4H), 6.97 (d, 1H,  $J=8.6$  Hz), 7.2-7.3 (m, 4H), 7.48 (dd, 1H,  $J=2.3$  Hz, 8.6 Hz), 7.75 (d, 1H,  $J=2.3$  Hz).

実施例7の方法に準じて、化合物45を0.90g用いて、化合物45の2シュウ酸塩・0.8水和物を0.90g得た。

融点: 138-139 °C

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 1635, 1610, 1513, 1492, 1403, 1245.

## 【0107】実施例46

N-(2-モルホリノエチル)-11-[2-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]エチル]-6, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-2-カルボキサミド(化合物46)

実施例25の方法に準じて、11-[2-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]エチル]-6, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-2-カルボン酸1.00gと4-(2-アミノエチル)モルホリン0.85mlを用いて、化合物46を0.96g得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.2-2.6 (m, 14H), 3.17 (t, 4H,  $J=4.9$  Hz), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.71 (t, 4H,  $J=4.9$  Hz), 4.0-4.1 (m, 1H), 4.98 及び 5.62 (ABq, 2H,  $J=14.0$  Hz), 3.7 (brs, 1H), 6.8-6.9 (m, 2H), 6.97 (d, 1H,  $J=8.3$  Hz), 7.1-7.3 (m, 6H), 7.47 (dd, 1H,  $J=2.3$  Hz, 8.3 Hz), 7.76 (d, 1H,  $J=2.3$  Hz).

実施例7の方法に準じて、化合物46を0.87g用いて、化合物46の2シュウ酸塩・0.5水和物を0.94g得た。

融点: 163-164 °C

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 1641, 1496, 1403, 1241, 1232.

## 【0108】実施例47

N-(2-モルホリノエチル)-11-[2-[4-ヒドロキシ-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジノ]エチル]-6, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-2-カルボキサミド(化合物47)

実施例25の方法に準じて、11-[2-[4-ヒドロキシ-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジノ]エチル]-6, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-2-カルボン酸1.76gと4-(2-アミノエチル)モルホリン1.35mlを用いて、化合物47を1.04g得た。

## 46

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.1-2.8 (m, 14H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.71 (t, 4H,  $J=4.6$  Hz), 4.0-4.1 (m, 1H), 4.99 及び 5.62 (ABq, 2H,  $J=13.9$  Hz), 6.7 (brs, 1H), 6.97 (d, 1H,  $J=8.3$  Hz), 7.1-7.3 (m, 4H), 7.4-7.5 (m, 3H), 7.70 (d, 1H,  $J=7.6$  Hz), 7.77 (d, 1H,  $J=2.3$  Hz), 7.8 (brs, 1H).

実施例1の方法に準じて、化合物47を1.03g用い、エーテルでトリチュレーションすることにより、化合物47の2フマル酸塩・0.5水和物・エーテル付加物を1.02g得た。

融点: 124-125 °C

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 1637, 1573, 1494, 1330, 1247, 1118, 983.

## 【0109】実施例48

N-(2-モルホリノエチル)-11-[2-[4-(4-フルオロフェニルカルボニル)ピペリジノ]エチル]-6, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-2-カルボキサミド(化合物48)

実施例25の方法に準じて、11-[2-[4-(4-フルオロフェニルカルボニル)ピペリジノ]エチル]-6, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-2-カルボン酸1.90gと4-(2-アミノエチル)モルホリン1.58mlを用いて、化合物48を2.01g得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.8-2.6 (m, 16H), 2.8-3.0 (m, 2H), 3.1-3.2 (m, 1H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.7-3.8 (m, 4H), 4.0-4.1 (m, 1H), 4.98 及び 5.61 (ABq, 2H,  $J=14.0$  Hz), 6.7 (brs, 1H), 6.96 (d, 1H,  $J=8.3$  Hz), 7.1-7.2 (m, 6H), 7.50 (dd, 1H,  $J=2.3$  Hz, 8.6 Hz), 7.72 (d, 1H,  $J=2.3$  Hz), 7.9-8.0 (m, 2H).

実施例7の方法に準じて、化合物48を0.33g用いて、化合物48の1.5シュウ酸塩・2水和物を0.31g得た。

融点: 121-123 °C

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 1635, 1598, 1494, 1228.

## 【0110】実施例49

N-(2-モルホリノエチル)-11-[2-[4-[1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシメチル]ピペリジノ]エチル]-6, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-2-カルボキサミド(化合物49)

化合物48、1.01gのメタノール20ml溶液に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム0.14gを加え室温で1時間攪拌した。反応終了後、減圧下に溶媒留去した後水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒、酢酸エチル/トリエチルアミン/メタノール=10/1/1)で精製し、化合物49を1.73g得た。

47

<sup>1</sup>HNMR (δ, ppm, CDCl<sub>3</sub>) : 1.3-3.0 (m, 20H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.72 (t, 4H, J=4.1 Hz), 4.0-4.1 (m, 1H), 4.3-4.4 (m, 1H), 4.96 及び 5.59 (ABq, 2H, J=14.0 Hz), 6.7 (brs, 1H), 6.9-7.3 (m, 9H), 7.4-7.5 (m, 1H), 7.73 (d, 1H, J=2.0 Hz).

実施例1の方法に準じて、化合物49を0.64g用いて、化合物49の2フマル酸塩・1.3水和物を0.56g得た。

IR (KBr 錠剤; cm<sup>-1</sup>) : 1704, 1640, 1603, 1492, 1250, 1104.

#### 【0111】実施例50

N-(2-モルホリノエチル)-11-[2-(4-アセトアミド-4-フェニルピペリジノ)エチル]-6, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] オキセピン-2-カルボキサミド (化合物50)

実施例25の方法に準じて、11-[2-(4-アセトアミド-4-フェニルピペリジノ)エチル]-6, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] オキセピン-2-カルボン酸0.83gと4-(2-アミノエチル)モルホリン0.27mlを用いて、化合物50を0.52g得た。

融点: 189-191 °C

IR (KBr 錠剤; cm<sup>-1</sup>) : 2930, 2815, 1650, 1639, 1548, 1494, 1238, 1116, 759.

<sup>1</sup>HNMR (δ, ppm, CDCl<sub>3</sub>) : 1.8-2.0 (m, 2H), 1.85 (s, 3H), 2.07 (t, 4H, J=4.0 Hz), 2.1-2.7 (m, 10H), 3.2-3.5 (m, 8H), 4.1-4.2 (m, 1H), 4.5 (brs, 1H), 5.00 及び 5.61 (ABq, 2H, J=13.9 Hz), 6.90 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.1-7.4 (m, 8H), 7.60 (dd, 1H, J=2.1 Hz, 8.4 Hz), 7.7-7.8 (m, 2H), 8.2-8.3 (m, 1H).

#### 【0112】実施例51

N-(2-モルホリノエチル)-11-[2-(4-ジフェニルメチル-1-ヒペラジニル)エチル]-6, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] オキセピン-2-カルボキサミド (化合物51)

実施例25の方法に準じて、11-[2-(4-ジフェニルメチル-1-ヒペラジニル)エチル]-6, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] オキセピン-2-カルボン酸1.06gと4-(2-アミノエチル)モルホリン0.80mlを用いて化合物51を1.13g得た。

<sup>1</sup>HNMR (δ, ppm, CDCl<sub>3</sub>) : 2.2-2.6 (m, 18H), 3.5 (m, 2H), 3.71 (t, 4H, J=4.6 Hz), 4.0-4.1 (m, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.95 及び 5.59 (ABq, 2H, J=13.9 Hz), 6.6 (brs, 1H), 6.94 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.1-7.4 (m, 14H), 7.46 (dd, 1H, J=2.3 Hz, 8.6 Hz), 7.69 (d, 1H, J=2.3 Hz).

実施例7の方法に準じて、化合物51を1.09g用いて化合物51の2シュウ酸塩を1.06g得た。

融点: 218-220 °C

IR (KBr 錠剤; cm<sup>-1</sup>) : 1716, 1700, 1652, 1646, 1540, 1490, 1452, 1405, 1280, 1230, 1201, 1106, 721.

48

#### 【0113】実施例52

N-(2-モルホリノエチル)-11-[2-[4-(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ヒペラジニル]エチル]-6, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] オキセピン-2-カルボキサミド (化合物52)

実施例1の方法に準じて、11-[2-[4-(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ヒペラジニル]エチル]-6, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] オキセピン-2-カルボン酸1.00gと4-(2-アミノエチル)モルホリン0.71mlを用いて化合物52を0.68g得た。

<sup>1</sup>HNMR (δ, ppm, CDCl<sub>3</sub>) : 2.2-2.6 (m, 18H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.71 (t, 4H, J=4.0 Hz), 4.0-4.1 (m, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.96 及び 5.59 (ABq, 2H, J=13.9 Hz), 6.7 (brs, 1H), 6.94 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.1-7.4 (m, 13H), 7.46 (dd, 1H, J=2.3 Hz, 8.6 Hz), 7.7 (m, 1H).

実施例7の方法に準じて、化合物52を0.43g用いて化合物52の2シュウ酸塩を0.41g得た。

融点: 205-206 °C

IR (KBr 錠剤; cm<sup>-1</sup>) : 1641, 1633, 1608, 1490, 1405, 1230, 1201, 721.

#### 【0114】実施例53

N-(2-モルホリノエチル)-11-[3-[4-(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ヒペラジニル]プロピル]-6, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] オキセピン-2-カルボキサミド (化合物53)

実施例25の方法に準じて、11-[3-[4-(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ヒペラジニル]プロピル]-6, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] オキセピン-2-カルボン酸1.00gと4-(2-アミノエチル)モルホリン0.58mlを用いて化合物53を1.07g得た。

<sup>1</sup>HNMR (δ, ppm, CDCl<sub>3</sub>) : 1.3-1.5 (m, 2H), 1.9-2.0 (m, 2H), 2.0-2.6 (m, 16H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.72 (t, 4H, J=4.6 Hz), 3.89 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.96 及び 5.58 (ABq, 2H, J=14.0 Hz), 6.7 (brs, 1H), 6.94 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.1-7.4 (m, 13H), 7.45 (dd, 1H, J=2.3 Hz, 8.6 Hz), 7.69 (d, 1H, J=2.3 Hz).

実施例7の方法に準じて、化合物53を0.99g用いて化合物53の2シュウ酸塩・1.5水和物を1.01g得た。

融点: 141-144 °C

IR (KBr 錠剤; cm<sup>-1</sup>) : 1642, 1638, 1486, 1458, 1403, 1234, 1203, 1103, 721.

#### 【0115】参考例1

11-(3-ヒドロキシプロピル)-6, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] オキセピン-2-カルボン酸メチ

ルエステル(化合物a)

特開平5-202021に記載の方法で得られる11-アリル-6, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-2-カルボン酸メチルエステル3.24gのテトラヒドロフラン200ml溶液に、氷冷下で1.0Mボラン/テトラヒドロフラン溶液110mlを加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ1.5時間攪拌した後、30%過酸化水素水溶液10mlおよび10N水酸化ナトリウム水溶液2mlを加え1時間攪拌した。4N塩酸で反応液をpH4とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒、ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製し、化合物aを2.27g得た。

<sup>1</sup>HNMR (δ, ppm, CDCl<sub>3</sub>): 1.5-1.6 (m, 3H), 2.1-2.3 (m, 2H), 3.6-3.7 (m, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.9-4.0 (m, 1H), 4.99 及び 5.62 (ABq, 2H, J=13.9 Hz), 6.93 (d, 1H, J=7.5 Hz), 7.2-7.3 (m, 4H), 7.79 (dd, 1H, J=2.0 Hz, 7.5 Hz), 7.89 (d, 1H, J=2.0 Hz)。

#### 【0116】参考例2

11-ホルミルメチル-6, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-2-カルボン酸メチルエステル(化合物b)

11-アリル-6, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-2-カルボン酸メチルエステル2.30g、エーテル100mlおよび水100mlの混合物に四酸化オスミウム0.16g、次いで過ヨウ素酸ナトリウム6.70gを加え、室温で16時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒、ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製し、化合物bを1.87g得た。

<sup>1</sup>HNMR (δ, ppm, CDCl<sub>3</sub>): 3.3-3.4 (m, 2H), 3.89 (s, 1H), 4.69 (t, 1H, J=7.2 Hz), 5.08 及び 5.53 (ABq, 2H, J=14.5 Hz), 7.00 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.1-7.3 (m, 4H), 7.85 (dd, 1H, J=2.2 Hz, 8.7 Hz), 7.96 (d, 1H, J=2.2 Hz), 9.72 (t, 1H, J=1.2 Hz)。

#### 【0117】参考例3

11-[2-(4-ベンジルピペリジノ)エチル]-6, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-2-カルボン酸メチルエステル(化合物c)

参考例2で得られる化合物b、0.56gのメタノール20ml溶液に4-ベンジルピペリジン0.70ml、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム0.59gを加え、塩酸-エタノール溶液で反応溶液を弱酸性に保ち(指示薬、ブロムクレゾールグリーン)、室温で22時間攪拌した。反応溶液をアルカリ性にし、酢酸エチルで

抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒、ヘキサン/酢酸エチル/トリエチルアミン=20/10/1)で精製し、化合物cを0.76g得た。

<sup>1</sup>HNMR (δ, ppm, CDCl<sub>3</sub>): 1.2-1.9 (m, 7H), 2.0-2.3 (m, 4H), 2.54 (d, 2H, J=6.6 Hz), 2.8-2.9 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.0-4.1 (m, 1H), 4.96 及び 5.63 (ABq, 2H, J=13.7 Hz), 6.91 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.1-7.3 (m, 9H), 7.78 (dd, 1H, J=2.1 Hz, 8.6 Hz), 7.92 (d, 1H, J=2.1 Hz)。

#### 【0118】参考例4

11-[2-(4-ベンジルピペリジノ)エチル]-6, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-2-カルボン酸(化合物d)

参考例3で得られる化合物c、14.5gのエタノール320ml溶液に1N水酸化ナトリウム溶液63mlを加え2時間加熱還流した。反応終了後、減圧下に溶媒留去し、残留物に水を加え4N塩酸によってpH5とした。析出した結晶をろ取し、エタノールで加熱トリチュレーションして、化合物dを10.3g得た。

<sup>1</sup>HNMR (δ, ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.2-1.9 (m, 7H), 2.0-2.3 (m, 4H), 2.4-2.5 (m, 2H), 2.7-2.9 (m, 2H), 4.1-4.2 (m, 1H), 5.00 及び 5.62 (ABq, 2H, J=13.9 Hz), 6.89 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.1-7.3 (m, 9H), 7.67 (dd, 1H, J=2.0 Hz, 8.3 Hz), 7.87 (d, 1H, J=2.0 Hz)。

#### 【0119】参考例5

2-メトキシカルボニル-6, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-11-スピロ-2'-オキシラン(化合物e)

水素化ナトリウム(60%油性)1.53g、ジメチルスルホキシド50mlおよびテトラヒドロフラン50mlの混合物に氷冷下、ヨウ化トリメチルスルホニウム7.83gを加え、その温度で1時間攪拌した。反応混合物に、11-オキソ-6, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-2-カルボン酸メチルエステル6.86gのジメチルスルホキシド50ml-テトラヒドロフラン50mlの混合溶液を滴下し、室温で24時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に氷冷下で水を加え、エーテルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒留去し、化合物eを4.04g得た。

<sup>1</sup>HNMR (δ, ppm, CDCl<sub>3</sub>): 3.00 及び 3.23 (ABq, 2H, J=6.4 Hz), 3.88 (s, 3H), 5.09 及び 5.75 (ABq, 2H, J=12.9 Hz), 6.85 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.3-7.5 (m, 4H), 7.84 (dd, 1H, J=2.2 Hz, 8.4 Hz), 8.17 (d, 1H, J=2.2 Hz)。

#### 【0120】参考例6

11-ホルミル-6, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-2-カルボン酸メチルエステル(化

51

52

物f)

参考例5で得られる化合物e、4.02gのジクロロメタン100ml溶液に-18℃で三フッ化ホウ素・エーテル複合体0.18mlを加え、室温で20時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を0.5N水酸化ナトリウム溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒留去し、残渣をイソプロピルエーテルでトリチュレーションし、化合物fを3.19g得た。

<sup>1</sup>HNMR (δ, ppm, CDCl<sub>3</sub>): 3.90 (s, 3H), 4.65 (s, 1H), 4.89 及び 5.30 (ABq, 2H, J=13.9 Hz), 7.00 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.3-7.4 (m, 4H), 7.91 (dd, 1H, J=2.0 Hz, 8.4 Hz), 7.96 (d, 1H, J=2.0 Hz), 9.92 (s, 1H).

## 【0121】参考例7

11-(4-ベンジルピペリジノ)メチル-6, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-2-カルボン酸メチルエステル(化合物g)

参考例3の方法に準じて、参考例6で得られる化合物f、2.00gと4-ベンジルピペリジン2.50mlを用いて、化合物gを0.70g得た。

<sup>1</sup>HNMR (δ, ppm, CDCl<sub>3</sub>): 1.4-1.6 (m, 5H), 1.9-2.2 (m, 2H), 2.48 (d, 1H, J=6.9 Hz), 2.7-2.8 (m, 2H), 2.9-3.0 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.0-4.1 (m, 1H), 4.95 及び 5.59 (ABq, 2H, J=14.4 Hz), 7.1-7.3 (m, 10H), 7.79 (dd, 1H, J=2.0 Hz, 8.4 Hz), 7.92 (d, 1H, J=2.0 Hz).

## 【0122】参考例8

11-(2-アミノエチル)チオ-6, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-2-カルボン酸メチルエステル(化合物h)

11-メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-2-カルボン酸メチルエステル10.0gのジクロロメタン200ml溶液に、室温で2-アミノエチルメルカプタン・塩酸塩4.80g、三フッ化ホウ素・エーテル複合体2.20mlを加え、室温で20時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に1N水酸化ナトリウム溶液を加え、エーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒、酢酸エチル/トリエチルアミン=20/1)で精製し、化合物hを9.05g得た。

<sup>1</sup>HNMR (δ, ppm, CDCl<sub>3</sub>): 1.48 (brs, 2H), 2.5-2.8

(m, 4H), 3.89 (s, 3H), 4.91 及び 6.46 (ABq, 2H, J=12.9 Hz), 6.86 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.2-7.3 (m, 4H), 7.80 (dd, 1H, J=2.3 Hz, 8.6 Hz), 7.96 (d, 1H, J=2.3 Hz).

## 【0123】参考例9

11-[2-[(2-メトキシフェニル)メチルアミノ]エチル]チオ-6, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-2-カルボン酸メチルエステル(化合物i)

10 参考例3の方法に準じて、参考例8で得られる化合物h、2.23gと2-アニスアルデヒド1.64mlを用いて、化合物iを2.85g得た。

<sup>1</sup>HNMR (δ, ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.5-2.7 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.87 及び 6.45 (ABq, 2H, J=12.9 Hz), 4.97 (s, 1H), 6.85 (d, 1H, J=8.7 Hz), 6.9-7.0 (m, 2H), 7.1-7.3 (m, 6H), 7.79 (dd, 1H, J=2.2 Hz, 8.7 Hz), 7.95 (d, 1H, J=2.2 Hz).

## 【0124】製剤例1 錠剤

20 常法により次の組成からなる錠剤を作製する。

化合物14	100mg
乳糖	60mg
馬鈴薯でんぷん	30mg
ポリビニルアルコール	2mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg
タール色素	微量

## 【0125】製剤例2 散剤

常法により次の組成からなる散剤を作製する。

化合物14	150mg
乳糖	280mg

## 【0126】製剤例3 シロップ剤

常法により次の組成からなるシロップ剤を作製する。

化合物14	100mg
精製白糖	40g
p-ヒドロキシ安息香酸エチル	40mg
p-ヒドロキシ安息香酸プロピル	10mg
ストロベリーフレーバー	0.1ml

これに水を加えて全量100mlとする。

## 【0127】

40 【発明の効果】本発明により、サブスタンスP拮抗作用および/またはブラジキニン拮抗作用を有し、アレルギー、喘息、炎症、鎮痛、自己免疫疾患、ショック等の諸疾患の治療および/または予防に有用な三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩が提供される。

## フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/47	AC F		A 6 1 K 31/47	AC F
31/495	AB N		31/495	AB N
31/535	AB L		31/535	AB L
	AB M			AB M
	A E D			A E D
31/54	AA H		31/54	AA H
31/55	AB E		31/55	AB E
C 0 7 D 337/12			C 0 7 D 337/12	
405/12	2 1 1		405/12	2 1 1
	2 1 3			2 1 3
405/14	2 1 1		405/14	2 1 1
	2 1 3			2 1 3
	2 1 7			2 1 7
453/02			453/02	
/(C 0 7 D 405/12				
211:10				
313:12)				
(C 0 7 D 405/14				
211:10				
213:16				
313:12)				
(C 0 7 D 405/14				
209:10				
211:10				
313:12)				
(C 0 7 D 405/14				
207:08				
211:10				
313:12)				
(C 0 7 D 405/14				
207:323				
211:10				
313:12)				
(72)発明者 野坂 千裕			(72)発明者 池村 俊秀	
静岡県駿東郡長泉町下土狩1188			静岡県三島市若松町4352-1	
(72)発明者 加瀬 廣			(72)発明者 大森 健守	
東京都小金井市前原町3-35-18			静岡県三島市芙蓉台2-14-3	